

DAS
HYPERIMMUNGLOBULIN E-SYNDROM
Analyse von 166 Fällen aus der Literatur und
eines Falles der Universitätskinderklinik
München

Jürgen Hess

Hess
München
1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548306_0042

Aus der Kinderklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H.-B. Hadorn

DAS HYPERIMMUNGLOBULIN E-SYNDROM

Analyse von 166 Fällen aus der Literatur und eines
Falles der Universitätskinderklinik München

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Jürgen Hess

aus

Stuttgart

1984

Mit Genehmigung des Fachbereiches Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. B.H. Belohradsky

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H.-B. Hadorn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 02.08.1984

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
2.	HISTORISCHE DATEN	2
3.	DEFINITION	4
4.	KASUISTIK	6
4.1.	Kasuistik von 146 publizierten Fällen mit HIES und 20 Fällen mit Varianten des HIES	6
4.2.	Kasuistik von M.B.-F.	70
5.	KLINIK	79
5.1.	Infektionen	81
5.2.	Dermatologische Befunde	85
5.3.	Knochen- und Gelenkveränderungen	86
5.4.	Gesichtsdysmorphie	88
5.5.	Wachstumsretardierung	89
5.6.	Malignome und sonstige assoziierte Krankheiten	89
5.7.	Allergische Manifestationen	90
6.	HÄMATOLOGIE	92
7.	IMMUNOLOGIE	93
7.1.	T-Zell-Immunität	93
7.2.	B-Zell-Immunität	95
7.3.	Unspezifische Abwehrfunktionen	98
8.	THERAPIEVERSUCHE	101
8.1.	Symptomatische Therapie	101
8.2.	Alternative Therapieversuche	102
9.	KRANKHEITSVERLAUF	107
10.	GENETISCHE ASPEKTE	109
11.	PATHOGENESETHEORIEN	111
12.	VARIANTEN DES HIES UND DIFFERENTIALDIAGNOSTISCHE ERWÄGUNGEN	117
13.	ZUSAMMENFASSUNG	123
14.	LITERATURVERZEICHNIS	126

ABKÜRZUNGEN

Ag	Antigen
Ak	Antikörper
CD	Candida
CH50	50 % Hämolyse des Komplements
ConA	Concanavallin A
HIES	Hyperimmunglobulin E-Syndrom
Ig	Immunglobulin
MIF	Makrophagen-Migrations-Inhibitor-Faktor
MLC	"mixed lymphocyte culture" (gemischte Lymphozytenkultur)
NBT-Test	Nitroblau-Tetrazolium-Reduktions-Test
PHA	Phytohämagglutinin
PWM	Pokeweed Mitogen
SK-SD	Streptokinase-Streptodornase
TTL	T-Lymphozyten-Transformierbarkeit
V ...	Patient mit Variante des HIES

I. EINLEITUNG

Das Hyperimmunglobulin E-Syndrom (HIES) ist wegen der Beteiligung zahlreicher Organsysteme, des Krankheitsbeginnes im frühen Kindesalter und der fraglichen Erbllichkeit eine Erkrankung, die nicht nur bei Pädiatern, sondern auch in ähnlichem Maße bei Dermatologen, HNO-Ärzten, Immunologen und Genetikern Aufmerksamkeit erweckt. Kamen bis zum Jahre 1975 Veröffentlichungen über dieses Krankheitsbild ausschließlich aus den USA, so ist seit 1976 eine Zunahme der Publikationen aus dem europäischen Raum zu verzeichnen. Trotz zunehmendem Interesse an dieser Erkrankung ist es bis heute - 18 Jahre nach der Erstbeschreibung - nicht gelungen, die Pathogenese des Syndroms aufzuklären. Somit fehlen zum einen die Voraussetzungen für eine exakte Abgrenzung des HIES gegenüber anderen Krankheitsbildern ähnlicher Symptomatik, die in der Regel ebenfalls auf Defekten des Immunsystems beruhen, zum anderen besteht ohne exakte pathogenetische Kenntnisse keine Möglichkeit einer gezielten, gegebenenfalls sogar kausalen Therapie.

Obwohl in den letzten Jahren gerade auf dem Gebiet der Immunologie zahlreiche neue Erkenntnisse gewonnen wurden, ist es nicht verwunderlich, daß die Meinungen einiger Autoren bezüglich pathogenetischer Details und geeigneter Therapie des HIES weit auseinandergehen.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit sollte es sein, eine Zusammenfassung möglichst aller in der Literatur beschriebener Fälle insbesondere nach klinischen, hämatologischen, immunologischen, mikrobiologischen, pathogenetischen und therapeutischen Gesichtspunkten zu erstellen. Außerdem soll der bislang einzige Fall von HIES der Kinderklinik der Universität München in etwas ausführlicherer Form geschildert werden.

2. HISTORISCHE DATEN

"Und der Satan ging vom Angesichte Jahwes fort. Er schlug Hiob mit bössartigem Geschwür von seiner Fußsohle bis zu seinem Scheitel". Mit diesem Bibelzitat aus dem Buch Hiob II, 7 beschrieben DAVIS, SCHALLER und WEDGWOOD (30) im Jahre 1966 die Erkrankung von zwei rothaarigen Mädchen, die sie "Job-Syndrom" (bzw. Hiob-Syndrom) nannten. Hervorstechende Merkmale dieser Erkrankung waren ein unmittelbar nach der Geburt auftretendes Ekzem, ausgedehnte "kalte" (ohne klinische Entzündungszeichen) Staphylokokkenabszesse der Haut, rezidivierende Otitiden, Sinusitiden und Pneumonien, sowie eine Überstreckbarkeit der Gelenke. Die hämatologische Untersuchung ergab lediglich bei einer Patientin eine leichte Eosinophilie. Die Bestimmung der Serumwerte für IgE und die Messung der Granulozyten-Chemotaxis wurden damals nicht durchgeführt. Erst 1974 wurde bei den beiden Patientinnen eine IgE-Vermehrung auf 7 300 bzw. 19 500 IU/ml und eine starke Verminderung der Chemotaxis von HILL et al. (52) festgestellt.

Im Jahre 1972 wurden von BUCKLEY, WRAY und BELMAKER (16) zwei weitere Fälle dieser Erkrankung publiziert, wobei es sich allerdings um zwei männliche, nicht rothaarige Patienten handelte. Auch fand sich keine Überstreckbarkeit der Gelenke. Da diese beiden Erkrankungsfälle zunächst nicht mit dem zuvor beschriebenen "Job-Syndrom" gleichgesetzt wurden, sprach man damals - und zum Teil auch heute noch - vom "Buckley-Syndrom". BUCKLEY et al. zeigten dabei erstmals, daß diese Erkrankung mit einer außerordentlichen Vermehrung des Serum-IgE einhergeht. Außerdem fielen ihnen eine merkwürdige Vergrößerung der Gesichtszüge ("coarse facial features"), die auf einer Verbreiterung des Nasenrückens und einer Dysproportionierung des Gesichtsschädels und der Wangen- und Mundpartie beruhten, sowie eine Wachstumsretardierung beider Patienten auf.

In der Folge wurden innerhalb kurzer Zeit mehrere Fälle dieser Art publiziert (25, 28, 101), wobei klar wurde, daß die Erkrankung weder an eine bestimmte Rasse, noch an ein Geschlecht gebunden ist. Ebenso besteht keine geographische Beschränkung auf einen bestimmten Kontinent. Darüberhinaus bemerkte die überwiegende Zahl der Untersucher einen Chemotaxisdefekt der Granulozyten (25, 51, 53, 101). Da der Großteil der Autoren der Meinung ist, daß es sich beim "Job-Syndrom", beim "Buckley-Syndrom" und den später beschriebenen Fällen mit hoher Wahrscheinlichkeit um dieselbe Erkrankung handelt, deren immunologisches Hauptmerkmal die extreme Vermehrung des IgE auf Werte bis über das 100-fache der Norm ist, setzte sich die Krankheitsbezeichnung "Hyperimmunglobulin E-Syndrom" (HIES) sowohl im anglo-amerikanischen als auch im deutschen Sprachgebrauch weitgehend durch (Ausnahme: REBORA (82), PATRONE (76)).

Mit der Weiterentwicklung der immunologischen Diagnostik konnten einige Autoren zeigen, daß die Pathogenese wesentlich komplexer ist, als zunächst von DAVIS oder BUCKLEY angenommen. Außer einer Störung der unspezifischen Abwehr (Chemotaxisdefekt) wurden auch Funktionsstörungen im Bereich der zellulären und humoralen Immunität beschrieben (24, 63, 89, 90, 94). Diese Erkenntnisse werden Gegenstand näherer Betrachtungen in den entsprechenden Kapiteln der vorliegenden Arbeit sein.

3. DEFINITION

Betrachtet man die zahlreichen bisher in der Literatur vorhandenen Definitionen des HIES, so kann man erkennen, daß insbesondere im Detail einige recht gegensätzliche Meinungen unter den verschiedenen Autoren vorhanden sind. In Anlehnung an die Arbeiten von DONABEDIAN et al. (34) und BUCKLEY und BECKER (12) und unter Einbeziehung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit erscheint folgende Definition sinnvoll:

- das HIES ist gekennzeichnet durch rezidivierende bakterielle Infektionen der Haut und des Respirationstraktes, die in der Regel im Säuglings- oder frühen Kindesalter beginnen und in der überwiegenden Zahl der Fälle durch *Staphylococcus aureus* verursacht werden. Darüberhinaus kommt eine Vielzahl anderer grampositiver und gramnegativer Keime als Erreger dieser Infektionen in Betracht. Im Gegensatz zur sehr häufig vorkommenden Pneumonie sind Infektionen anderer Organe eher ungewöhnlich. Dennoch wurden Osteomyelitiden, Arthritiden und viszerale Abszesse beobachtet. Bakteriämie und Sepsis sind sehr selten. Die Erkrankung tritt bei beiden Geschlechtern und bei allen Rassen auf.
- bei allen Patienten finden sich exzessiv erhöhte Serum-IgE-Werte von mindestens 2 000 IU/ml bis zum 100-fachen des Normalwertes.
- sehr häufig vorhandene Begleiterscheinungen sind chronisch-ekzematoide Hautveränderungen, die sich nach Ansicht der meisten Autoren aufgrund der Lokalisation vom atopischen Ekzem unterscheiden, eine in der Regel mucocutan lokalisierte Candidiasis mit schweren Nageldystrophien, eine mäßiggradig bis stark ausgeprägte Eosinophilie des peripheren Blutes und ein Chemotaxisdefekt der neutrophilen Granulozyten, der jedoch im Verlauf der Erkrankung nicht konstant vorhanden zu sein braucht.

- nicht selten wird eine auffällige Vergrößerung der Gesichtszüge (sogenannte "coarse facial features") beobachtet, die vorwiegend auf einer Verbreiterung des Nasenrückens und einer Dysproportionierung der Wangen- und Mundpartie beruht.
- seltener als zunächst angenommen, werden sogenannte "kalte Abszesse" (Abszesse mit verminderten oder fehlenden lokalen Entzündungszeichen) gefunden. Allergische Manifestationen (z.B. Asthma bronchiale, Nahrungsmittelallergien) und eine Beteiligung des Skeletts in Form einer Osteoporose und/oder Wachstumsretardierung werden nicht selten beobachtet, können jedoch keinesfalls als obligate Bestandteile dieser Erkrankung betrachtet werden.
- erst seit kürzerer Zeit zeichnet sich ab, daß beim HIES Defekte der zellulären und humoralen Immunität vorzuliegen scheinen, auf die in den entsprechenden Kapiteln dieser Arbeit eingegangen wird. Allerdings sind diese Immundefekte erst bei einer sehr geringen Zahl von HIES-Patienten untersucht worden und sollten deshalb solange nicht in die Definition miteinbezogen werden, bis signifikante Daten darüber vorliegen (34).

Die Abgrenzung des HIES ist jedoch nicht immer so eindeutig möglich, wie dies aufgrund der vorliegenden Definition der Fall zu sein scheint. Zum einen verlaufen Erkrankungen wie die chronisch mucocutane Candidiasis oder das relativ häufig anzutreffende bakteriell superinfizierte atopische Ekzem klinisch sehr ähnlich wie das HIES. Zudem gehen diese Erkrankungen ebenfalls sehr häufig mit IgE-Erhöhung, Störungen der zellulären und humoralen Immunität und/oder Chemotaxisdefekt einher (80). Zum anderen gibt es Varianten (atypische Verläufe) des HIES, von denen 20 Fälle in tabellarischer Form in Kapitel 4 erfaßt sind. Das Kapitel 12 dieser Arbeit beschäftigt sich sowohl mit der differentialdiagnostischen Abgrenzung ähnlicher Erkrankungen als auch mit atypischen Verlaufsformen des HIES.

4. KASUISTIK

Die Häufigkeit des HIES wurde im Jahre 1982 von QUIE (9) auf 1:500 000 geschätzt. Dieser Wert hat jedoch lediglich für die Stadt Minneapolis in den USA Gültigkeit. Schätzwerte über die weltweite Verbreitung der Erkrankung liegen in der Literatur bislang nicht vor.

Bis einschließlich 1983 wurden insgesamt 146 Fälle von HIES sowie 20 Fälle mit Varianten des Syndroms mehr oder weniger ausführlich beschrieben. Die wichtigsten epidemiologischen, genetischen, klinischen, hämatologischen, immunologischen und therapeutischen Daten dieser Patienten sind auf den nachfolgenden Seiten in tabellarischer Form dargestellt.

Im Anschluß daran wird der Krankheitsverlauf des bislang einzigen Patienten mit HIES der Universitäts-Kinderklinik München in ausführlicher Form geschildert.

4.1. Kasuistik von 146 publizierten Fällen mit HIES und 20 Fällen mit Varianten des HIES

Tab. I: Zusammenstellung der wichtigsten Daten von 146 Patienten mit
Hyperimmunglobulin E-Syndrom

Fall-Nr.	Autoren	Jahr	Land	Alter bei Manifestation	Alter bei Veröffentlich.
1	DAVIS et al. (30)	1966	USA	seit Geburt	9 J
2	DAVIS et al. (30)	1966	USA	seit Geburt	6 J
3	PABST et al. (74)	1971	USA	kA	9 J
4	BUCKLEY et al. (10)	1972	USA	6 Monate	16 J
5	BUCKLEY et al. (11)	1975	USA	NG-Alter	13 J
6	BUCKLEY et al. (12)	1978	USA	NG-Alter	16 J
7	BUCKLEY et al. (13)	1980	USA	18 Monate	13 J
8	BUCKLEY et al. (16)		USA	NG-Alter	11 J
9	BUCKLEY et al. (16)		USA	frühes Kindesalter	6 J
10	BUCKLEY et al. (16)		USA	10 Monate	12 J
11	BUCKLEY et al. (16)		USA	1 Tag	2 J
12	BUCKLEY et al. (16)		USA	frühes Kindesalter	17 J
13	BUCKLEY et al. (16)		USA	frühes Kindesalter	12 J
14	BUCKLEY et al. (16)		USA	frühes Kindesalter	31 J
15	BUCKLEY et al. (16)		USA	1 Monat	11 J
16	BUCKLEY et al. (16)		USA	NG-Alter	7 J
17	BUCKLEY et al. (16)		USA	frühes Kindesalter	13 J
18	BUCKLEY et al. (16)		USA	4 Monate	3 J
19	BUCKLEY et al. (16)		USA	frühes Kindesalter	22 J
20	BUCKLEY et al. (16)		USA	frühes Kindesalter	2 J
21	BUCKLEY et al. (16)		USA	frühes Kindesalter	10 J
22	BUCKLEY et al. (16)		USA	1 Tag	7 J
23	BUCKLEY et al. (16)		USA	3 Wochen	5 J
24	BUCKLEY et al. (16)		USA	kA	kA
25	CLARK et al. (25)	1973	USA	2 Wochen	11 J
26	HILL et al. (53)	1974	USA	5 Wochen	2 J
27	HILL et al. (54)	1974	USA	10 Tage	2 J
28	HILL et al. (55)	1974	USA	2 Monate	1,5J
29	HILL et al. (52)	1974	USA	frühes Kindesalter	15 J
30	HILL et al. (52)	1974	USA	frühes Kindesalter	4 J

NG-Alter: Neugeborenen-Alter

kA: keine Angaben

Fall-Nr.	G E N E T I K				
	Geschlecht	Brüder	Schwestern	Eltern	andere Verwandte
1	w	gesund	gesund	gesund	gesund
2	w	1 gesund	1 gesund, 1 hyperextensible Gelenke	gesund	gesund
3	kA				
4	m	gesund	gesund	gesund	gesund
5	m	gesund	1 gesund	gesund	gesund
6	m	gesund	1 Urtikaria	gesund	T: mit 5J gestorben mit Hautinfektionen
7	m	} 7 x familiäres Vorkommen des HIES ohne nähere Angaben			
8	m				
9	m				
10	m				
11	m				
12	m				
13	m				
14	w				
15	w				
16	w				
17	w				
18	m				
19	m				
20	w				
21	w				
22	m				
23	w				
24	kA				
25	w	gesund	gesund	gesund	gesund
26	w	gesund	gesund	M: Ekzem	2T, 1C: Ekzem. GM: Asthma
27	w	gesund	gesund	M: Ekzem	GM+GV: Asthma
28	m	gesund	gesund	gesund	gesund
29	w	gesund	gesund	V: Asthma	gesund
30	w	gesund	gesund	gesund	gesund

M: Mutter

T: Tante

GM: Großmutter

V: Vater

C: Cousine

GV: Großvater

-: nicht vorhanden

kA: keine Angaben

Fall-Nr.	K L I N I K (I)							
	Bakterielle Infektionen					Mykotische Infektionen		
	Haut	HNO	Lunge	kalte Abszesse	andere Lokalisationen	Erreger	Lokalisation	Erreger
1	+	+	+	+	Karies, Lymphadenitis, Konjunktivitis	Staph.aureus, Streptokokken	-	-
2	+	+	+	+	-	Staph.aureus	-	-
3	+			+	Abszesse in Abdomen, Niere	Staph.aureus	-	-
4	+	+	+	-	Tonsillitis, Otitis media, Mastoiditis, Lymphadenitis, Pyopneumothorax	Staph.aureus	Respirations-trakt	Candida, Asperg.
5	+	-	+	-		gram θ /Staph.aureus	Mund, Nägel, Nase	Cand.alb.
6	+	+	+	-				
7	+	+	+	-				
8	+	+	+	-				
9	+	+	+	-				
10	+	+	+	-	3x Arthritis	18x Staph.aureus	Mundschleimhaut	9x Cand.alb.
11	+	+	+	-	3x viszerale Infektion	5x Hämoph. infl.	Nägel	2x Asperg.
12	+	+	+	-		5x Pneumokokken	Lunge	1x Trichophyтом
13	+	+	+	-	3x Sepsis	4x Strept.A	1x Candida-	
14	+	+	+	-	9x Augen	4x gram θ Misch-	Granulom im vorderen Mediastinum	
15	+	+	+	-	12x Otitis	Infektionen		
16	+	+	+	-	9x Sinusitis			
17	+	+	+	-				
18	+	+	+	-				
19	+	+	+	-				
20	+	+	+	-				
21	+	+	+	-				
22	+	+	+	-				
23	+	+	+	-				
24	+	+	+	-	kA			
25	+	+	+	kA	Lymphadenitis	Staph.aureus	mucocutan	Cand.alb.
26	+	-	-	kA	Lymphadenitis(mult.)	Staph., Strept.A	-	-
27	+	-	-	-	Lymphadenitis(mult.)	Staph., Strept.A	-	-
28	+	-	+	kA	Lymphadenitis	Staph., Strept.A	-	-
29	+	+	+	+		Staph.aureus	Onychomykose	Cand.alb.
30	+	+	+	+		Staph.aureus	Onychomykose	Cand.alb.

Prot.: Proteus mirabilis
H. infl.: Hämophilus influenzae
Staph.: Staphylococcus aureus
Pseud.: Pseudomonas
Cand.alb. Candida albicans

kA: keine Angaben
-: nicht vorhanden
+: vorhanden

K L I N I K (II)							
Fall-Nr.	Allergische Manifestationen			Knochenmanifest.		Wachstums- retard.	Gesichts- dysmorph.
	Ekzeme	Lokalisation	andere M.	Osteo- porose	andere M.		
1	+	generalisiert	-	-	-	+	kA
2	+	Streckseiten Nacken	-	-	-	+	kA
3	-	-	-	-	-	-	kA
4	+	häufig licheni-	-	-	-	+	+
5	+	fiziert --	-	-	-	+	+
6	+	Verteilungs-	-	-	-	Großteil +	bis auf einen Patienten bei allen
7	+	muster	-	-	-		
8	+	atypisch	-	-	-		
9	+	für	-	-	-		
10	+	atopisches	-	-	-		
11	+	Ekzem	-	-	-		
12	+	↓	Asthma bron.	-	-		
13	+		Asthma bron.	-	-		
14	+		-	-	-		
15	+		-	-	-		
16	+		-	-	-		
17	+		-	-	-		
18	+		-	-	-		
19	+		-	-	-		
20	+		-	-	-		
21	+		-	-	-		
22	+		-	-	-	Großteil	+
23	+		-	-	-	+	
24	+	—	-	-	-		
25	+	kA	kA	-	-	kA	+
26	+	generalisiert, Gesicht, Kopfhaut	-	-	-	-	-
27	+	generalisiert	-	-	-	-	-
28	+	Gesicht → general.	-	-	-	-	-
29	+	kA	-	-	-	-	-
30	+	kA	-	-	-	-	-

kA: keine Angaben

+: vorhanden

-: nicht vorhanden

Fall-Nr.	K L I N I K (III)	
	Assoziierte Krankheiten	Sonstige Befunde
1	-	-
2	Kardiomegalie, Herzvitium	überstreckbare Gelenke seit Geburt?
3	-	-
4		Lobektomie, Histo.: Thymus; Thymo- zyten ↓
5		Lobektomie, Pneumonektomie
6		
7		
8		
9		
10		
11		Gewebseosinophilie in Organen
12		wie Lunge, Milz, Abszeßmaterial.
13		
14	Morbus Hodgkin	Sputumeosinophilie
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25	-	Lobektomie
26	-	Alopezie
27	-	-
28	-	Hepatomegalie
29	-	-
30	-	-

Histo.: Histologie

Fall-Nr.	HÄMATOLOGIE				UNSPECIFISCHE ABWEHRFUNKTIONEN					
	Leukozyten pro mm ³	Neutrophile in %	Eosinophile in %	Lymphozyten in %	Chemotaxis	Phagozytose	Bakterizidie	NBT-Test	CH 50	C ₃ , C ₄
1	n/ ↑	kA	n/ ↑	n	↓	n	n	kA	n	kA
2	↑	↑	kA	n	↓	n	n	kA	n	kA
3	kA	n			n	n	kA	n	n	n
4	n/ ↑	n/↑	19	n	kA	n	n	n	n	n
5	n/ ↑	n/↑	9	n	kA	n	n	n	n	n
6	n/ ↑	n/↑	↑	n	bei 3 Pat. ↓	n	n	n	n	kA
7	n/ ↑	n/↑	↑	n		n	n	n	n	kA
8	n/ ↑	n/↑	↑	n		n	n	n	n	kA
9	n/ ↑	n/↑	↑	n		n	n	n	n	kA
10	n/ ↑	n/↑	↑	n		n	n	n	n	kA
11	n/ ↑	n/↑	↑	n		n	n	n	n	kA
12	n/ ↑	n/↑	↑	n		n	n	n	n	kA
13	n/ ↑	n/↑	↑	n		n	n	n	n	kA
14	n/ ↑	n/↑	↑	n		n	n	n	n	kA
15	n/ ↑	n/↑	↑	n		n	n	n	n	kA
16	n/ ↑	n/↑	↑	n		n	n	n	n	kA
17	n/ ↑	n/↑	↑	n		n	n	n	n	kA
18	n/ ↑	n/↑	↑	n		n	n	n	n	kA
19	n/ ↑	n/↑	↑	n		n	n	n	n	kA
20	n/ ↑	n/↑	↑	n		n	n	n	n	kA
21	n/ ↑	n/↑	↑	n		n	n	n	n	kA
22	n/ ↑	n/↑	↑	n		n	n	n	n	kA
23	n/ ↑	n/↑	↑	n		n	n	n	n	kA
24	n/ ↑	n/↑	↑	n		n	n	n	n	kA
25	10 100	32 %	12	53	↓	n	n	n	kA	n
26	19 200	kA	21	kA	↓	n	n	n	kA	kA
27	9 900	62 %	0	kA	↓	n	n	n/ ↑	kA	kA
28	65 400	kA	55	↓	↓	n	n	n/ ↑	kA	kA
29	n	kA	n/ ↑	↑	↓	n	n	kA	n	n
30	n	kA	n/ ↑	↑	↓	n	n	kA	n	n

n: Wert im Bereich der Altersnorm

↑: erhöhter Wert

↓: erniedrigter Wert

kA: keine Angaben

Fall- Nr.	IMMUNOLOGIE (I)												
	T - SYSTEM								B - SYSTEM				
	Lymphozyten	TTL-Mitogene			TTL-Antigene			MLC	Hauttests	B-Lymphozyten	Isoagglutinine	Antistaphylo- lysin	Booster- Impfungen
		PHA	Con A	PWM	Candida	Tetanus	andere Antigene						
1	kA	n	n	n	kA	kA	kA	kA	-/-	kA	n	+	kA
2	kA	n	n	n	kA	kA	kA	kA	-/-	kA	kA	kA	kA
3	kA	n	kA	-	n	n	Staph+	kA	+/-	kA	kA	kA	kA
4	kA	n	kA	-	n	n	kA	kA	+/-	kA	n	+	-
5	kA	kA	kA	kA	kA	n	kA	kA	-/+	kA	n	-	-
6	kA	n	kA	kA	kA	kA	kA	kA	-/+	kA	n	-	-
7	n	n	n	n	-	-	kA	kA	kA	kA	n	kA	-
8	n	+	n	+	+	-	kA	kA	-/-	n	n	kA	-
9	n	n	n	+	+	-	kA	kA	+/-	n	n	kA	-
10	n	n	n	n	n	+	kA	kA	-/-	n/+	n	kA	-
11	n	n	n	n	n	+	kA	kA	-/+	n	n	kA	-
12	n	n	n	n	n	+	kA	kA	-/-	n	n	kA	-
13	n	n	n	n	n	-	kA	kA	+/-	n	n	kA	1x +
14	kA	n	n	n	n	-	kA	kA	+/-	n	n	kA	-
15	n	n	n	n	n	-	kA	kA	+/-	kA	n	kA	-
16	kA	-	-	-	-	-	-	-	-/-	n	n	kA	-
17	kA	-	-	-	-	-	-	-	kA	kA	n	kA	-
18	kA	-	-	-	-	-	-	-	kA	kA	n	kA	-
19	kA	-	-	-	-	-	-	-	kA	kA	n	kA	-
20	kA	-	-	-	-	-	-	-	kA	kA	n	kA	-
21	kA	-	-	-	-	-	-	-	kA	kA	n	kA	-
22	kA	-	-	-	-	-	-	-	kA	kA	n	kA	-
23	kA	-	-	-	-	-	-	-	kA	kA	n	kA	-
24	kA	-	-	-	-	-	-	-	kA	kA	n	kA	-
25	kA	n	kA	kA	n	kA	SK-SD+	kA	-/-	kA	kA	kA	-
26	n	n	kA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	kA
27	+	n	kA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	n
28	kA	n	kA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	kA
29	kA	n	n	n	kA	-	-	-	-	-	-	-	-
30	kA	n	n	n	kA	-	-	-	-	-	-	-	-

n: Wert im Bereich der Altersnorm

+: erhöhter Wert

↓: erniedrigter Wert

kA: keine Angaben

TTL: T-Lymphozyten-Transformierbarkeit

Hauttests: Sofortreaktion/Spätreaktion

+ = Reaktion, - = keine Reaktion

Fall-Nr.	I M M U N O L O G I E (II)						Sonstige Befunde
	B - S Y S T E M						
	Ig G	Ig M	Ig A	Ig D	Ig E IU/ml	IgE gegen Staph.aur.	
1	n	n	n	kA	7 300	kA	Chemotaxisdefekt nach 12 Stunden reversibel
2	↑	n	n	kA	19 500	kA	
3	n	n	n	n	↑	kA	
4	n	n	n	n	22 300	kA	MIF ↓ MIF ↓
5	n	n	n	n	6 600	kA	
6	↑	n	n	n	40 000	kA	
7	↑	↑	↑	↑	6 400	kA	keine HLA-Prädominanz ersichtlich
8	↑	↑	n	↑	9 000	kA	
9	n	n	n	↑	5 000	kA	
10	n	n	n	↑	22 000	kA	
11	n	n	n	↑	11 600	kA	
12	n	n	n	↑	46 000	kA	
13	n	n	n	↑	25 500	kA	
14	n	n	↓	n	15 600	kA	
15	↑	↑	n	↑	38 400	kA	
16	↑	↑	n	↑	25 600	kA	
17	n	↑	↑	n	2 150	kA	
18	↑	↑	n	↑	2 788	kA	
19	↑	n	↑	↑	12 362	kA	
20	n	n	n	↑	5 000	kA	
21	n	n	n	↑	51 200	kA	
22	n	n	n	↑	33 000	kA	
23	n	n	n	↑	24 000	kA	
24	kA	-	-	-	-	-	
25	n	n	n	kA	18 330	kA	
26	n	n	n	kA	10 000	kA	
27	n	n	n	kA	2 500	kA	
28	n	n	n	kA	5 780	kA	
29	n	n	n	kA	15 000	kA	
30	n	n	n	kA	6 020	kA	

n: Wert im Bereich der Altersnorm

↑: erhöhter Wert

↓: erniedrigter Wert

kA: keine Angaben

MIF: Makrophagen Migrations-inhibierender Faktor

S-W-T: Skin window Test (n. Rebuck)

Fall-Nr.	T H E R A P I E V E R S U C H E							V E R L A U F
	Antibiotika	Ascorbinsäure	Immunglobuline	Transfer-Faktor	Levamisol	Anti-H 1-Anti-histaminika	Anti-H 2-Anti-histaminika	
1	+							nach jahrelanger AB-Therapie Besserung
2	+		+					Besserung nach AB- und physikal. Therapie nach Jahren
3	kA							
4	+					+		Tod mit 16 J an Peritonitis nach traumatol. Magen-/Ösophagus- Perforation
5	+					+		keine Wirkung der Antihistaminika
6	+	kA						Prognose gut, wenn frühe Diagnose
7	+	kA						lebenslange Dioloxacillin-Prohylaxe,
8	+	kA						frühe Inzision von Abszessen und
9	+	kA						Resektion von Pneumatozellen, die
10	+	kA						länger als 6 Monate bestehen
11	+	kA						
12	+	kA						Tod an Lungenblutung und Zysten-Op
13	+	kA						Problem: Wenn lange keine Ab-Therapie
14	+	kA						→ viele seltenste Keime siedeln
15	+	kA						sich an →
16	+	kA						Gefahr von Lungenzysten
17	+	kA						Aspergillom und letaler Hämoptoe!
18	+	kA						
19	+	kA						
20	+	kA						
21	+	kA						
22	+	kA						
23	+	kA						
24	+	kA						
25	+							kA
26	+					+		lokale Steroide und AB ohne Erfolg
27	+							lokale Steroide und AB ohne Erfolg
28	+							schlechtes Ansprechen auf AB
29	kA							kA
30	kA							kA

kA: keine Angaben

* Levamisol oder Transferfaktor bei einigen Patienten
ohne Erfolg versucht

Fortsetzung 1

Fall-Nr.	Autoren	Jahr	Land	Alter bei Manifestation	Alter bei Veröffentl.
31	VAN SCOY et al. (101)	1975	USA	1 Woche	20 J
32	VAN SCOY et al. (101)			2 Monate	kA
33	FONTAN et al. (37)	1976	Spanien	1 Woche	11 Monate
34	VANHENLE et al. (100)	1976	Belgien	einige Wochen	7 J
35	DAHL et al. (28)	1976	USA	1 Jahr	22 J
36	DAHL et al. (28)	1976	USA	2 Wochen	25 J
37	DAHL et al. (28)	1976	USA	3 Wochen	3 J
38	DAHL et al. (28)	1976	USA	6 Monate	5 J
39	VINIAKER et al. (102)	1976	Frankreich	kA	21 J
40	CURCH et al. (24)	1976	USA	3 Monate	12 J
41	HILL et al. (51)	1976	USA	3 Monate	9 J
42	WEENING et al. (104)	1977	Holland	wenige Wochen	17 J
43	WEENING et al. (104)	1977	Holland	3 Wochen	15 J
44	WEENING et al. (104)	1977	Holland	seit Geburt	3 J
45	WEENING et al. (104)	1977	Holland	3 Tage	4 J
46	PASHIN et al. (75)	1977	USA	3 Wochen	22 J
47	KOMIYAMA et al. (65)	1977	Japan	1 Monat	13 J
48	WESTON et al. (106)	1977	USA	2 Tage	26 J
49	BLUM et al. (8)	1977	USA	4 Wochen	2 Monate
50	BLUM et al. (8)	1977	USA	2 Wochen	29 J
51	CHURCH et al. (23)	1977	USA	2 Wochen	12 J
52	WRIGHT et al. (107)	1977	USA	kA	25 J
53	WRIGHT et al. (107)	1977	USA	kA	16 J

	G E N E T I K				
	Geschlecht	Brüder	Schwestern	Eltern	andere Verwandte
31	w	2: 1xIgE ⁺ Chemot. ↓	-	V: IgE ⁺	GV: IgE ⁺
32	w	-	-	M: HIES	GV: IgE ⁺
33	m	kA			
34	w	-	-	gesund	gesund
35	m	kA			
36	w	kA			
37	m	kA			
38	w	kA			
39	w	kA			
40	w	gesund	1: Ekzem, Abszesse	V: Rhinitis allergica	gesund
41	m				
42	m	kA	kA	gesund	gesund
43	m	gesund	gesund	gesund	gesund
44	m	gesund	gesund	gesund	gesund
45	m	gesund	gesund	gesund	gesund
46	w	gesund	gesund	gesund	GM: Heuschnupfen
47	w	1 gesund	1 gesund	gesund	kA
48	m	gesund	gesund	gesund	gesund
49	m	kA	kA	V: HIES	kA
50	m	kA	kA	kA	S: HIES
51	w	kA			
52	m	kA			
53	w	kA			

GV: Großvater

GM: Großmutter

S: Sohn

+: vorhanden

-: nicht vorhanden

Fall-Nr.	K L I N I K (I)							
	Bakterielle Infektionen					Mykotische Infektionen		
	Haut	HNO	Lunge	kalte Abszesse	andere Lokalisationen	Erreger	Lokalisation	Erreger
31	+	+	+	-	Lymphadenitis, Osteomyelitis	Staph. aureus, Klebsiella, Streptos D	mucocutan, Nägel	Cand. alb.
32	+	-	-	-	Lymphadenitis, Bronchien	Staph. aureus	mucocutan	Cand. alb.
33	+	-	-	-	Lymphadenitis	Staph. aureus	-	-
34	+	-	+	+	Bronchitis	Staph. aureus	mucocutan, Nägel	Cand. alb.
35	+	+	+	-	Arthritis	Staph., Strept., Pseudomonas	kA	Cand. alb.
36	+	-	-	-	Urethra- Rectum-Absz Parametraner Abszeß	Staph., Gonokokken	-	-
37	+	+	-	-	Pyodermie	Staph. aureus	-	-
38	+	-	+	-	-	Staph. aureus	-	-
39	+	-	+	-	Niere, Sepsis	Staph. aureus	-	-
40	+	+	+	+	Konjunktivitis	Staph. aureus, Strept. A	-	-
41	+	+	+	+	Lymphadenitis	Staph. aureus	-	-
42	+	+	-	-	Blepharitis, Lymphadenitis, Skrotalabszeß, Osteomyelitis	Staph. aureus	-	-
43	+	+	+	-	-	Staph. aureus	-	-
44	+	+	+	-	Bronchitis	Staph. aureus	-	-
45	+	-	-	-	Auge, Lymphadenitis	Staph. aureus Strept. A	-	-
46	+	+	-	+	Bronchitis	Staph. aureus	Mund, Vulva	Cand. alb.
47	+	-	+	+	Osteomyelitis	Staph. aureus Pneumos, E.coli	-	-
48	+	-	-	-	2xSeptikämie	Staph. aureus	Mund	Cand. alb.
49	+	-	-	-	-	Staph. aureus	-	-
50	+	-	+	-	Nierenabszesse	Staph. aureus	-	-
51	+	+	+	-	Lymphadenitis	Staph. aureus	-	-
52	+	-	+	-	Peritonitis, Abszeß im Becken	Staph. aureus	mucocutan	Cand. alb.
53	+	-	+	-	Keratokonjunktivitis	Staph. aureus	-	-

+: vorhanden
 -: nicht vorhanden
 kA: keine Angaben

Staph.: Staphylococcus aureus
 Strepto A: Streptokokken Gruppe A
 Strepto D: Streptokokken Gruppe D
 Pneu: Pneumokokken
 Kleb.: Klebsiella
 Cand.alb.: Candida albicans

Fall-Nr.	K L I N I K (II)						
	Allergische Manifestationen			Knochenmanifestationen			
	Ekzeme	Lokalisation	andere M.	Osteoporose	andere Manif.	Wachstumsretard.	Gesichtsdysmorph.
31	+	kA	echte Atopikerin	-	Osteomyelitis	-	-
32	+	Kopf, Nacken, Oberkörper	-	-	-	-	-
33	+	generalisiert	-	-	-	-	-
34	-	-	-	-	-	+	-
35	+	generalisiert	Urticaria	-	-	-	-
36	+	kA	Urticaria	-	-	-	-
37	+	generalisiert	-	-	-	-	-
38	+	generalisiert	-	-	-	-	-
39	+	generalisiert	Asthma, Quincke-Ödem	-	-	-	-
40	+	v.a. intertriginös	Urticaria Rhinitis allergica, Nahrungsmittelallergie	-	-	-	+
41	+	v.a. Oberkörper	Urticaria	-	-	-	-
42	+	kA	-	-	-	-	-
43	+	kA	-	-	Osteomyelitis	-	-
44	+	kA	-	-	-	-	-
45	+	kA	-	-	-	+	-
46	+	Gesicht →	Hausstaub, Gräser	-	-	-	+
47	+	generalisiert	-	-	Osteomyelitis, Sacroileitis bds.	-	-
48	+	kA	-	-	-	-	-
49	+	va. Gesicht und Brust	-	-	-	-	-
50	+	v.a. Gesicht und Brust	-	-	-	-	-
51	+	va. <u>Beine</u>	Urticaria	-	-	-	+
52	+	kA					
53	+	kA					

+: vorhanden

-: nicht vorhanden

kA: keine Angaben

Fall-Nr.	K L I N I K (III)	
	Assoziierte Krankheiten	Bemerkungen
31	-	Lobektomie
32	-	-
33	-	-
34	Sprue	-
35	-	-
36	-	-
37	-	-
38	-	-
39	Peritonealtuberkulose	-
40	-	Lobektomie
41	-	-
42	-	-
43	-	Lobektomie
44	-	-
45	-	Histo. Haut: Ekc. seborr.psoriati- forme, Mastzellen ↑
46	-	-
47	-	Masernpneumonie
48	-	-
49	-	-
50	-	Nephrektomie, Lobektomie
51	-	Lobektomie
52	-	-
53	-	-

Fall-Nr.	H Ä M A T O L O G I E				UNSPEZIFISCHE ABWEHRFUNKTIONEN					
	Leukozyten /mm ³	Neutrophile in %	Eosinophile in %	Lymphozyten in %	Chemotaxis	Phagozytose	Bakterizidie	NBT-Test	CH 50	C ₃ , C ₄
31	7 600	62,5	7	26	↓	n	n	n	n	n
32	11 500	34	13	41	↓	kA				n
33	kA			24	n/↓	kA	n	n	n	n
34	kA		10	kA				n	n	n
35	kA		29	kA	↓	kA				kA
36	kA		10	kA	↓	kA				kA
37	kA		32	kA	↓	kA				kA
38	kA		30	kA	↓	kA				kA
39	bis 31 000	10-82	bis 55	17-87	kA					kA
40	kA		16-30	kA	↓	kA		n	n	n
41	11 500	77	0	17	↓	n	n	n	n	n
42	kA		n	kA	↓	kA				kA
43	kA		↑	kA	↓	kA				kA
44	kA		↑	kA	↓	kA				kA
45	kA		↑	kA	↓	kA				kA
46	13 500	83	2	8	↓	n	n	n	n	n
47	5 400	49	4-11	38	↓	n	n	n	kA	n
48	30 800	n	4-15	n	n	n	n	kA	kA	kA
49	34 600	kA	15	kA	↓	kA		n	n	kA
50	23 600	75	13	12	n	kA		n	kA	kA
51	n	n	↑	n	↓	kA		n	kA	kA
52	kA									kA
53	kA									kA

n: Wert im Bereich der Altersnorm

↑: erhöhter Wert

↓: erniedrigter Wert

kA: keine Angaben

I M M U N O L O G I E (I)														
T - S Y S T E M										B - S Y S T E M				
Fall-Nr.	TTL-Mitogene				TTL-Antigene			MLC	Hauttests	B-Lymphozyten	Isoagglutinine	Antistaphylo- lysin	Booster- Impfungen	
	T-Lymphozyten	PHA	Con A	PWM	Candida	Tetanus	andere Antigene							
31	n	n	kA	kA	+	kA	SK-SD n	kA	+/-	kA	kA	kA	+	
32	n	n	kA	kA	+	kA	SK-SD	kA	+/-	kA	kA	kA	kA	
33	+	kA						kA	+/+	kA	n	kA	kA	
34	kA	n	kA	kA	-	kA			+/-	kA				
35	kA													
36	kA													
37	kA													
38	kA													
39	kA	-	kA						-/-					
40	+	-	kA						+/-	kA				
41	n	n							-/-	n				
42	Zelluläre und humorale Immunität normal!													
43	kA													
44	kA										n	-	+	
45	Zelluläre und humorale Immunität normal!													
46	kA	n	kA	n	kA	kA	kA	kA	+/-	kA	n	+	kA	
47	n	n	kA	kA	kA	kA	kA	kA	+/-	n	kA	kA	-	
48	n	n	kA	n	-/+	kA	SK-SD +	+	kA/-	n	n	kA	+	
49	n	n	n	kA					-/+	n	kA	kA	+	
50	n	n	n	kA					-/-	n	kA	kA	kA	
51	n	n	kA						kA/-	n/	kA			
52	kA													
53	kA													

Hauttests: Sofortreaktion/Spätreaktion +=Reaktion -=keine Reaktion

n: Wert im Bereich der Altersnorm

↑: erhöhter Wert

↓: erniedrigter Wert

kA: keine Angaben

Fall-Nr.	I M M U N O L O G I E (II)						Sonstige Befunde
	B-SYSTEM						
	Ig G	Ig M	Ig A	Ig D	Ig E IU/ml	IgE gegen Staph. aureus	
31	n	n	n/↑	kA	16 100	kA	MIF↓
32	n	n/↓	n	kA	16 670	kA	-
33	n	n	n	kA	4 600	kA	S-W-T ↓
34	kA				4000-12000	kA	-
35	kA				17 300	kA	-
36	kA				6 000	kA	-
37	kA				10 100	kA	-
38	kA				19 900	kA	-
39	kA				13 200	kA	-
40	↑	↑	n	kA	40 000	kA	-
41	n	n	n	kA	7 230	kA	-
42	n	n	n	kA	6 000	kA	-
43	kA				2 100	kA	-
44	kA				10 500	kA	-
45	kA				> 2 000	kA	-
46	↑	↑	↑	kA	12 500	kA	-
47	↑	n	n	kA	2 100	kA	MIF↓
48	n	n	n	kA	10 400	kA	Chemotaxis in vitro n, in vivo ↓
49	n	n	n	kA	3 390	kA	-
50	n	n	n	kA	40 030	kA	-
51	n/↑	n	↑	kA	20 000	kA	RAST + auf viele Nahrungsallergene
52	kA				17 500		
53	kA				2 400		

MIF: Makrophagen Migrations-inhibierender Faktor

S-W-T: Skin window Test (n.Rebuck)

RAST: Radioallergosorbens-Test

n: Wert im Bereich der Altersnorm

↑: erhöhter Wert

↓: erniedrigter Wert

kA: keine Angaben

Fall-Nr.	THERAPIEVERSUCHE							VERLAUF
	Antibiotika	Ascorbinsäure	Immunglobuline	Transfer-Faktor	Levamisol	Anti-H 1-Antihistaminika	Anti-H 2-Antihistaminika	Plasmaaustausch
31	+							kA
32	+							1x Atemstillstand mit erfolgreicher Reanimation
33	+							allergiefreie Diät → alle Symptome +, IgE bleibt +
34	+				+			Levamisol 2,5 mg/kg für 3 Tage pro Woche klin. Besserung
35	+							kA
36	+							kA
37	+							kA
38	+							kA
39	+							Tod an septischem Schock und Nierenversagen
40	+							kA
41	+						+	kA
42	+				+			Levamisol 2,5 mg/kg an 3 Tagen → Besserung
43	+				+			pro Woche → Besserung
44	+				+			pro Woche → Besserung
45	+				+			pro Woche → keine Besserung
46	+							keine Antibiotika-Freiheit erreichbar
47	+		+					kA
48	+							AB → therapieresistente Moniliasis
49	+							kA
50	+							kA
51	kA							kA
52	+							kA
53	+							kA

AB: Antibiotika

kA: keine Angaben

Fortsetzung 2

Fall-Nr.	Autoren	Jahr	Land	Alter bei Manifestation	Alter bei Veröffentl.
54	FOSTER et al. (38)	1978	USA	seit Kindheit	24 J
55	STANLEY et al. (96)	1978	USA	6 Monate	24 J
56	ISSEKUTZ et al. (58)	1978	Kanada	2 Monate	18 J
57	ISSEKUTZ et al. (58)	1978	Kanada	6 Monate	3 J
58	CONSTANTOPOULOS et al. (36)	1978	Griechenl.	3 Monate	14 J
59	SMITHWICK et al. (93)	1978	USA	kA	kA
60	SMITHWICK et al. (93)	1978	USA	kA	kA
61	SMITHWICK et al. (93)	1978	USA	kA	kA
62	DE CREE et al. (31)	1978	Belgien	kurz nach Geburt	7,5 J
63	FARHOUDI et al. (36)	1978	England	kA	3 J
64	GAHR et al. (40)	1978	Deutschl.	6 Wochen	kA
65	FRIEDENBERG et al. (39)	1979	USA	5 Monate	29 J
66	PATSONE et al. (76)	1979	Italien	seit Geburt	11 J
67	GILLET et al. (44)	1979	Frankreich	6 Wochen	5 J
68	KESARWALA et al. (64)	1979	USA	6 Monate	11 J
69	SCHOPFER et al. (89)	1979	USA/Schweiz	einige Monate	14 J
70	SCHOPFER et al. (89)	1979	USA/Schweiz	einige Monate	4 J
71	SCHOPFER et al. (89)	1979	USA/Schweiz	einige Monate	26 J
72	SCHOPFER et al. (89)	1979	USA/Schweiz	einige Monate	21 J
73	SCHOPFER et al. (89)	1979	USA/Schweiz	einige Monate	26 J
74	SCHOPFER et al. (89)	1979	USA/Schweiz	einige Monate	11 J
75	SCHOPFER et al. (89)	1979	USA/Schweiz	einige Monate	4 J

Fall-Nr.	G E N E T I K				
	Geschlecht	Brüder	Schwestern	Eltern	andere Verwandte
54	m	kA			
55	w	1: Asthma IgE ↑	-	M: Asthma	gesund
56	w	gesund	gesund	V: Allergie	gesund
57	m	gesund	gesund	gesund	gesund
58	m	gesund	gesund	gesund	gesund
59	m	kA			
60	m	kA			
61	m	kA			
62	w	kA			
63	w	kA			
64	m	-	-	gesund	gesund
65	m	kA			
66	m	-	1: Hautinfekt.	M: Urticaria, Rhinitis allerg. Abszesse, Pyod.	GM, O: Hautinfekt.
67	m	positive Familienanamnese für Ekzem			
68	m	kA			
69	m	kA			
70	m	kA			
71	m	kA			
72	m	kA			
73	w	kA			
74	m	kA			
75	w	kA			

-: nicht vorhanden

kA: keine Angaben

M: Mutter

V: Vater

GM: Großmutter

GV: Großvater

O: Onkel

Pyod.: Pyodermie

Fall-Nr.	K L I N I K (I)							
	Bakterielle Infektionen					Mykotische Infektionen		
	Haut	HNO	Lunge	kalte Abszesse	andere Lokalisationen	Erreger	Lokalisation	Erreger
54	+	-	+	-	Arthritis, Herz, Pericarditis, Nierenabszesse	Staph. aureus Proteus	Ulcus corneae	Cand. alb.
55	+	-	-	-	-	Staph. aureus Strept., Pseudos	Axilla	Cand. alb.
56	+	+	-	+	Lymphadenitis	Staph. aureus	-	-
57	+	-	-	-	Lymphadenitis	Staph. aureus	-	-
58	+	+	-	-	Lymphadenitis, Osteomyelitis, Leberabszeß, Pleuraempyem	Staph. aureus	-	-
59	rezidiv. Infekt.			kA				
60	rezidiv. Infekt.			kA				
61	rezidiv. Infekt.			kA				
62	+	+	+	-	Bronchitis, Pyopneu	Staph. aureus	-	-
63	+	+		kA	kA	kA		
64	+	-	+	-	Osteomyelitis, Wurzelspitzenabszeß	Staph. aureus Pseudomonas	-	-
65	+	-	+	-	Mundhöhle	Staph. aureus	oral	Cand. alb.
66	+	-	+	-	-	Staph. aureus	-	-
67	+	+	+	-	Pleuraempyem	Staph. aureus Pneumokokken	-	-
68	+	-	-	-	-	kA	-	-
69	+	-	+	+	kA			
70	+	-	+	+	kA			
71	+	-	+	+	kA			
72	+	-	+	+	kA			
73	+	-	+	+	kA			
74	+	-	+	+	kA			
75	+	-	+	+	kA			

+: vorhanden

-: nicht vorhanden

kA: keine Angaben

Staph.: Staphylococcus aureus

Prot.: Proteus mirabilis

Pseud: Pseudomonas aeruginosa

Pneu: Pneumokokken

Fall-Nr.	K L I N I K (II)						
	Allergische Manifestationen			Knochenmanifestationen			
	Ekzem	Lokalisation	andere M.	Osteoporose	andere M.	Wachstumsretard.	Gesichtsdysmorph.
54	+	kA	Asthma bronch.	-	Arthritis	-	-
55	+	generalisiert	-	-	-	-	-
56	+	Oberkörper	-	-	-	+	-
57	+	Gesicht,Arme, Oberkörper	Asthma bronch.	-	-	-	-
58	+	generalisiert	-	-	Osteomyelitis	+	+
59	+				Kraniosynostose	kA	
60	+				Kraniosynostose	kA	
61	+				Kraniosynostose	kA	
62	+	kA					
63	+	kA				+	kA
64	+	generalisiert	-	-	Osteomyelitis	+	-
65	-	-	-	-	Osteochondrose	+	-
66	+	kA	Rhinitis allergica, Fischallergie	-	-	+	-
67	+	kA	-	-	-	-	-
68	+	generalisiert	Asthma,multiple Allergien	-	-	+	-
69	+	generalisiert	kA				
70	+	generalisiert	kA				
71	+	generalisiert	kA				
72	+	generalisiert	kA				
73	+	generalisiert	kA				
74	+	generalisiert	kA				
75	+	generalisiert	kA				

+: vorhanden

-: nicht vorhanden

kA: keine Angaben

Fall-Nr.	K L I N I K (III)	
	Assoziierte Krankheiten	Bemerkungen
54	-	-
55	-	-
56	-	-
57	-	-
58	-	perkutane Drainage der Leberabszesse
59	-	-
60	-	-
61	-	-
62	-	Lobektomie
63	-	-
64	-	Lobektomie→Histo: Gewebseosinophilie Lymphknoten→Histo: Plasmazellverminderung
65	Hämangiome, progred. Lungenfibrose	Hepatosplenomegalie
66	-	-
67	-	-
68	-	-
69	-	-
70	-	-
71	-	-
72	-	-
73	-	-
74	-	-
75	-	-

Fall-Nr.	H Ä M A T O L O G I E				UNSPEZIFISCHE ABWEHRFUNKTIONEN					
	Leukozyten mm ³	Neutrophile in %	Eosinophile in %	Lymphozyten in %	Chemotaxis	Phagozytose	Bakterizidie	NBT-Test	CH 50	C ₃ , C ₄
54	4 700	kA	10	kA	↓	n	kA	kA	n/↑	↑
55	10 200	kA	14-19	kA	↓	kA	kA	kA	↑	↑
56	kA		n		n/↓	n	n	kA	n	n
57	kA		5		n/↓	n	n	kA	n	n
58	11 500	43	5-15	kA	↓	n	n	n	kA	n
59	kA									n
60	kA									kA
61	kA									kA
62	kA									kA
63	6 500	kA			↓	↓	kA	n	n	n
64	13 000	n	2	27	↓	n	↓	kA		↓
65	10 200	63	6	25	↓	n	n	n	kA	n
66	5 300	72	3	21	↓	n	n	n	n	n
67	↑	↑	↑	kA	↓	n	n/↓	n	n	n
68	kA				↓	n	n	kA	kA	n
69	kA				↓	n	n	kA	n	↑
70	kA				n	kA				kA
71	kA				n	kA				kA
72	kA				↓	kA				kA
73	kA				↓	kA				kA
74	kA				↓	kA				kA
75	kA				n/↓	kA				kA
					n/↓	kA				kA

n: Wert im Bereich der Altersnorm

↑: erhöhter Wert

↓: erniedrigter Wert

kA: keine Angaben

Fall-Nr.	I M M U N O L O G I E (I)												
	T - S Y S T E M								B - S Y S T E M				
	T-Lymphozyten	TTL-Mitogene			TTL-Antigene				Hauttests	B-Lymphozyten	Isoagglutinine	Antistaphylo- lysin	Booster- Impfungen
		PHA	Con A	PWM	Candida	Tetanus	andere Antigene	MLC					
54	kA								kA/+	kA			
55	kA								+/+	kA			
56	kA	kA							kA/-	kA n		kA	kA
57	n	n	kA						kA/-	kA			
58	n	n	kA						-/-	n	kA		
59	kA												
60	kA												
61	kA												
62		n	kA	kA	↓				+/-				
63	kA												
64	kA	n	kA							n		kA	kA
65	↓	↓	↓	↓	kA				-/-	n	n	kA	-
66	↓	n	↓	kA						n	kA	kA	kA
67	n	kA							kA/+	n	kA	kA	+
68	↓	n	kA						-/-	kA	n	kA	kA
69	kA												
70	kA												
71	kA												
72	kA												
73	kA												
74	kA												
75	kA												

Hauttests: Sofortreaktion/Spätreaktion + = Reaktion - = keine Reaktion

n: Wert im Bereich der Altersnorm

↑: erhöhter Wert

↓: erniedrigter Wert

kA: keine Angaben

Fall-Nr.	I M M U N O L O G I E (II)						Sonstige Befunde
	B-SYSTEM					IgE gegen Staph. aureus	
	Ig G	Ig M	Ig A	Ig D	Ig E IU/ml		
54	n/ ↑	n	n	↑	9 000	kA	Spontanmigration der Neutrophilen und Monozyten ↓
55	↑	n/↑	n	kA	25 000	kA	-
56	n	n	n	kA	10 400	kA	-
57	n	n	n	kA	18 750	kA	-
58	n	n	n	kA	2 600	kA	-
59	kA						-
60	kA						-
61	kA						-
62	n	n	n	kA	3 600		-
63	kA						-
64	n	n	n	kA	4 000	kA	-
65	n	n	↑	kA	4 437	kA	Seruminhibitor gegen Neutrophile und Lympho- zyten
66	n	n	n	kA	33 000	kA	-
67	n	n	n	kA	15 000	kA	Histamin im Serum normal
68	n	n	n	kA	7 120	kA	-
69	kA				7 500	31 %	-
70	kA				6 060	18 %	-
71	kA				17 300	28 %	-
72	kA				15 650	20 %	-
73	kA				6 060	13 %	-
74	kA				4 570	14 %	-
75	kA				7 500	24 %	-

n: Wert im Bereich der Altersnorm

↑: erhöhter Wert

↓: erniedrigter Wert

kA: keine Angaben

Fall-Nr.	THERAPIEVERSUCHE							VERLAUF
	Antibiotika	Ascorbinsäure	Immunglobuline	Transfer-Faktor	Levamisol	Anti-H 1-Antihistaminika	Anti-H 2-Antihistaminika	
54	+	+						Ascorbinsäure 3 g/die über 30 Tage → in vitro Besserung
55	+		+					gutes Ansprechen auf AB
56	+							kA
57	+							kA
58	kA							kA
59	kA							kA
60	kA							kA
61	kA							kA
62	+				+			Levamisol=zuerst 2,5 mg/kg 3 Tage/Woche, später jeden Tag → Besserung
63	kA							kA
64	+							AB-Dauertherapie notwendig
65	+	+		+				TF: T-Zell-Funktion ↑ AS: <u>Neutrophilen-Funktion</u> ↑ klinische Besserung
66	+							kA
67	+							kA
68	+			+				AB und Steroide erfolglos
69	kA							kA
70	kA							kA
71	kA							kA
72	kA							kA
73	kA							kA
74	kA							kA
75	kA							kA

TF: Transfer-Faktor

AB: Antibiotika

AS: Ascorbinsäure

kA: keine Angaben

Fortsetzung 3

Fall-Nr.	Autoren	Jahr	Land	Alter bei Manifestation	Alter bei Veröffentl.
76	DAUMLING et al. (27)	1980	Frankreich	6 Monate	13 J
77	DAUMLING et al. (27)	1980	Frankreich	6 Tage	10 J
78	DAUMLING et al. (27)	1980	Frankreich	3 Monate	27 J
79	DAUMLING et al. (27)	1980	Frankreich	21 Tage	17 J
80	DAUMLING et al. (27)	1980	Frankreich	4 Monate	5 J
81	DAUMLING et al. (27)	1980	Frankreich	6 Monate	18 J
82	DAUMLING et al. (27)	1980	Frankreich	14 Monate	13 J
83	DAUMLING et al. (27)	1980	Frankreich	6 Monate	3 J
84	DAUMLING et al. (27)	1980	Frankreich	3 Monate	14 J
85	DAUMLING et al. (27)	1980	Frankreich	12 Monate	10 J
86	DAUMLING et al. (27)	1980	Frankreich	1 Monat	8 J
87	DAUMLING et al. (27)	1980	Frankreich	2 Monate	7 J
88	DAUMLING et al. (27)	1980	Frankreich	3 Monate	3 J
89	DAUMLING et al. (27)	1980	Frankreich	24 Monate	7 J
90	DAUMLING et al. (27)	1980	Frankreich	12 Monate	20 J
91	MAWHINNEY et al.(70)	1980	Nordirland	1 Woche	22 J
92	LIPINSKI et al. (69)	1980	Frankreich	KA	10 J
93	BAEHNER (4)	1980	USA	seit Geburt	16 J
94	BAEHNER (4)	1980	USA	einige Monate	3 J
95	ORTEGA et al. (73)	1980	Spanien	18 Monate	5 J
96	KATONA et al. (63)	1980	USA	2 Wochen	15 J
97	KATONA et al. (63)	1980	USA	seit Geburt	21 J

Fall-Nr.	G E N E T I K				
	Geschlecht	Brüder	Schwestern	Eltern	andere Verwandte
76	m	-	1 gesund	gesund	gesund
77	m	1 Asthma Ekzem	-	gesund	O: Asthma, Ekzem
78	m	-	-	gesund	gesund
79	m	-	1 gesund	gesund	gesund
80	w	-	1 gesund	gesund	gesund
81	w	-	1 gesund	gesund	1 C: Ekzem
82	w	2 gesund	2 gesund	gesund	gesund
83	w	2 gesund	3 gesund	gesund	gesund
84	m	-	1 gesund	gesund	gesund
85	m	1 Ekzem	1 Ekzem	gesund	-
86	w	-	2 gesund	gesund	gesund
87	w	-	-	M : HIES	1 C: Asthma, Ekzem
88	m	-	1 Ekzem	M: Ekzem	GV, GM, C: Asthma, Ekzem
89	m	-	-	V: Ekzem	gesund
90	m	1 gesund	3 gesund	M: Asthma	-
91	m	gesund	gesund	gesund	gesund
92	m	kA			
93	w	kA			
94	m	kA			
95	m	2 gesund	1 gesund	M: Asthma, Infektionen, Pyodermie	gesund
96	w	gesund	gesund	gesund	GV: Hautkrankheit
97	m	gesund	gesund	M: Asthma	GM, T: Asthma

--: nicht vorhanden

M: Mutter

V: Vater

kA: keine Angaben

GM: Großmutter

GV: Großvater

O: Onkel

T: Tante

C: Cousin/Cousine

Fall-Nr.	K L I N I K (I)							
	Bakterielle Infektionen					Mykotische Infektionen		
	Haut	HNO	Lunge	kalte Abszesse	andere Lokalisationen	Erreger	Lokalisation	Erreger
76	+	+	+	-	-	Staph. aureus Hämophilus	cutan	Cand. alb.
77	+	+	+	+	-	Staph. aureus Proteus	cutan	Cand. alb.
78	+	-	-	-	-	Staph. aureus	-	-
79	+	+	+	-	-	Staph. aureus	mucocutan Meningitis	Cand. alb. Crypt.neof.
80	+	+	+	-	Magen-Darm-Trakt	Staph. aureus Pseudomonas	-	-
81	+	+	+	-	-	Staph. aureus	mucocutan	Cand. alb.
82	+	+	+	-	-	Staph. aureus	mucocutan	Cand. alb.
83	+	+	+	-	-	Staph. aureus	Magen-Darm	Cand. alb.
84	+	+	+	-	-	Staph. aureus Strept. A	cutan	Cand. alb.
85	+	+	+	-	-	Staph. aureus	cutan	Cand. alb. Aspergillus
86	+	+	+	-	-	Staph. aureus	cutan	Cand. alb.
87	+	+	+	-	-	Staph. aureus Proteus	mucocutan Vagina	Cand. alb.
88	+	+	-	-	-	Staph. aureus	mucocutan	Cand. alb.
89	+	+	+	-	-	Staph. aureus	mucocutan	Cand. alb.
90	+	-	+	-	-	Staph. aureus Pseudomonas	mucocutan	Cand. alb.
91	+	+	+	+	Leberabszesse, Peritonitis	Staph. aureus	-	-
92	kA							
93	+	+	+	+	Lymphadenitis	Staph. aureus	Mund,Nagelbett	Cand. alb.
94	+	-	+	+	abdominaler Abszeß	Staph. aureus	-	-
95	+	+	+	-	Lymphadenitis	Streptokokken, Hämophilus, Staph. aureus	-	-
96	+	-	+	+	Omphalitis,Konjunktivitis,Lymphadenitis	Staph. aureus Strept. A	mucocutan	Cand. alb.
97	+	+	-	-	Konjunktivitis, Lymphadenitis	Staph. aureus Strept. A Klebsiella	-	-

-: nicht vorhanden

+: vorhanden

kA: keine Angaben

Staph.:

Strept. A:

Prot.:

H. infl.:

Pseud.:

Kleb.:

Staphylococcus aureus

Streptokokken Gruppe A

Proteus mirabilis

Hämophilus influenzae

Pseudomonas

Klebsiella

Fall-Nr.	K L I N I K (II)						
	Allergische Manifestationen			Knochenmanifestationen			
	Ekzem	Lokalisation	andere M.	Osteoporose	andere M.	Wachstumsretard.	Gesichtsdysmorph.
76	-	kA	Kuhmilch-Protein-Intoleranz	+	1 x Kranio-synostose	-2S	+
77	+	kA	dto	+		-2S	+
78	+	kA	dto	-		-1S	-
79	+	kA	-	+		-1S	+
80	+	kA	Kuhmilch-Protein-Intoleranz	-		-2S	-
81	+	kA	-	+		-1S	+
82	+	kA	-	+		0	+
83	+	kA	-	+		0	-
84	+	kA	Asthma bronch.	+		-1S	+
85	+	kA	-	+		-1S	+
86	+	kA	Kuhmilch-Protein-Intoleranz	-		0	-
87	+	kA	-	-	Kranio-synostose	0	+
88	+	kA	-	-		0	-
89	+	kA	Asthma bronch.	-		0	-
90	+	kA	Asthma bronch.	+		-1S	-
91	+	kA	-	-		kA	+
92	kA	-	-	-		-	-
93	+	kA	-	-		-	-
94	+	generalisiert	kA	-		-	+
95	-	-	Urticaria, Asthma	kA		-	-
96	+	generalisiert	-	-		-	+
97	+	generalisiert	Asthma	-		-	-

+: vorhanden

-: nicht vorhanden

kA: keine Angaben

S: Standardabweichungen

Fall-Nr.	K L I N I K (III)	
	Assoziierte Krankheiten	sonstige Befunde
76	-	-
77	-	-
78	-	Quincke-Ödem
79	-	-
80	-	-
81	-	Quincke-Ödem
82	-	-
83	-	-
84	-	-
85	-	-
86	-	-
87	-	-
88	-	-
89	-	-
90	-	-
91	-	-
92	kA	
93	-	-
94	-	-
95	-	-
96	-	Lobektomie
97	-	-

Fall-Nr.	H Ä M A T O L O G I E				UNSPEZIFISCHE ABWEHRFUNKTIONEN					
	Leukozyten mm/ ³	Neutrophile in %	Eosinophile in %	Lymphozyten in %	Chemotaxis	Phagozytose	Bakterizidie	NBT-Test	CH 50	C ₃ , C ₄
76	kA	kA	32	n	n/ ↓	n	n	n	↑	kA
77	kA	kA	15	↓	n	n	n	n	↑	kA
78	kA	kA	7	↓	kA	kA	kA	kA	↑	kA
79	kA	kA	20	n	n/↓	n	n	n	n	kA
80	kA	kA	20	n	n	n	n	n	n	kA
81	kA	kA	32	n	n	kA	kA	n	n	kA
82	kA	kA	36	n	n/ ↓	n	n	n	n	kA
83	kA	kA	40	n	↓	kA	kA	n	n	kA
84	kA	kA	14	n	n	n	n	n	n	kA
85	kA	kA	17	n	n	kA	kA	n	n	kA
86	kA	kA	16	n	n/ ↓	kA	kA	n	n	kA
87	kA	kA	10	n	↓	kA	n	n	n	kA
88	kA	kA	25	n	n/ ↓	n	kA	n	n	kA
89	kA	kA	34	n	n/ ↓	n	kA	n	kA	kA
90	kA	kA	16	n	↓	kA	n	kA	n	kA
91	kA	n	↑	kA	n/↑	n	n	n	n	n
92	kA				↓	kA				kA
93	kA	kA	kA	kA	↓	kA	kA	kA	kA	kA
94	17 000	35	32	25	↓	kA	n	n	kA	kA
95	kA		↑	↓	↓	n	n	n	kA	n
96	n	n	↑	n	↓	kA	kA	n	kA	n
97	7 900	kA	17	kA	↓	kA	kA	n	kA	n

n: Wert im Bereich der Altersnorm

↑: erhöhter Wert

↓: erniedrigter Wert

kA: keine Angaben

I M M U N O L O G I E (I)													
Fall-Nr.	T-Lymphozyten	T - S Y S T E M						B - S Y S T E M					
		TTL-Mitogene			TTL-Antigene			MLC	Hauttests	B-Lymphozyten Isoagglutinine		Antistaphylo- lysin	Booster- Impfungen
		PHA	Con A	PWM	Candida	Tetanus	andere Antigene						
76	n	n	n	n	n	kA	Var-PPD	kA	+/+	n	n	kA	+
77	+	n	n	n	n	n	Var+	n	+/-	n	+	kA	+
78	+	n	n	n				n	-/+	n	n	kA	+
79	n	n	n	n	n	kA	Var+	kA	+/-	n	n	kA	+
80	n	n	n	n				kA	-/+	n	n	kA	+
81	n	n	n	n	n	kA	Var+	n	+/+	n	n	kA	+
82	n	n	n	n				kA	-/+	n	n	kA	+
83	n	n	n	n				n	-/+	n	n	kA	+
84	n	n	n	n				kA	+/+	n	n	kA	+
85	n	n	n	n	n	kA	Var-	n	+/+	n	n	kA	+
86	n	n	n	n	n	kA	Var-	n	+/+	n	n	kA	+
87	n	n	n	n				kA	+/+	n	n	kA	+
88	+	n	n	n				kA	kA	n	n	kA	+
89	n	kA	kA	kA				kA	kA	n	n	kA	+
90	n	n	n	n				kA	+/+	n	n	kA	+
91	n	n	kA	kA	-	kA	kA	kA	+/+	kA	n	+	kA
92	+	kA								n/+	kA	-	kA
93	kA												kA
94	kA												kA
95	n	n	kA										
96	n	n	n	kA					+/+	kA			
97	n	+	n	kA					+/+	kA			

Hauttests: Sofortreaktion/Spätreaktion + = Reaktion - = keine Reaktion

Var: Varidase n: Wert im Bereich der Altersnorm

PPD: Tuberkulin ↑: erhöhter Wert

↓: erniedrigter Wert

kA: keine Angaben

Fall-Nr.	I M M U N O L O G I E (II)						Sonstige Befunde
	B-SYSTEM						
	Ig G	Ig M	Ig A	Ig D	Ig E IU/ml	IgE gegen Staph. aureus	
76	↑	↑	n	↑	10 000	kA	-
77	n	n	n	↑	10 000	kA	-
78	n	↑	n	n	8 900	kA	-
79	↑	↑	n	↑	4 000	kA	-
80	n	n	↑	n	4 000	kA	-
81	↑	↑	n	n	4 000	kA	-
82	↑	↑	n	↑	4 000	kA	-
83	↑	↑	↑	n	9 200	kA	-
84	n/↑	↑	↑	↑	4 000	kA	-
85	↑	↑	n	↑	10 000	kA	-
86	n/↑	↑	n	↑	10 000	kA	-
87	n	↑	n	↑	4 000	kA	-
88	↑	↑	↑	↑	4 000	kA	-
89	↑	↑	n	↑	5 400	kA	-
90	n/↑	↑	n	n	4 000	kA	-
91	n/↑	n	n	kA	1 300	kA	-
92	n	n	n/↑	kA	↑	kA	-
93	kA				n/↑	kA	-
94	↑	↑	↑	kA	↑	kA	-
95	↑	↑	↑	kA	4 000	kA	S-W-T- normal
96	n/↑	n/↑	n/↑	kA	16 000	kA	T-Suppressor-Zellen ↓
97	n	n	n	kA	2 700	kA	T-Suppressor-Zellen ↓

S-W-T: Skin window Test (n. Rebuck)

n: Wert im Bereich der Altersnorm

↑: erhöhter Wert

↓: erniedrigter Wert

kA: keine Angaben

Fall-Nr.	T H E R A P I E V E R S U C H E								V E R L A U F	
	Antibiotika	Ascorbinsäure	Immunglobuline	Transfer-Faktor	Levamisol	Anti-H 1- Antihistaminika	Anti-H 2- Antihistaminika	Plasmaaustausch		
76	+		+		+		+		kA	
77	+		+		+		+		kA	
78	-								kA	
79	+			+					TF wirkungslos, Amphotericin B und Fluorcytosin gegen Cryptococcus	
80	+		+			+			Tod mit 5 J an akuter Gastroenteritis	
81	+				+				kA	
82	+				+				kA	
83	-				+				kA	
84	+		+		+				kA	
85	+				+				kA	
86	+		+		+		+		kA	
87	+				+				kA	
88	+				+				kA	
89	-		+		+				kA	
90	+				+				kA	
91	+						+		Besserung von Klinik und Chemotaxis während Cimetidin-Therapie	
92	kA								kA	
93	+								Besserung der Infektionen, Ekzem unbeeinflusst	
94	+								Abheilung des Abszesses nach Drainage und AB	
95	+								Tod mit 4 J an respiratorischer Insuffizienz	
96	+								kA	
97	+								kA	

kA: keine Angaben

TF: Transfer-Faktor

Fortsetzung 4

Fall-Nr.	Autoren	Jahr	Land	Alter bei Manifestation	Alter bei Veröffentlich.
98	WEENING et al. (105)	1981	Deutschl.	Kleinkindesalter	26 J
99	GEHA et al. (42)	1981	USA	kA	5 J
100	GEHA et al. (42)	1981	USA	kA	2 J
101	GEHA et al. (42)	1981	USA	kA	7 J
102	GEHA et al. (42)	1981	USA	kA	19 J
103	GEHA et al. (42)	1981	USA	kA	7 J
104	GEHA et al. (42)	1981	USA	kA	4 J
105	GEHA et al. (42)	1981	USA	kA	6 J
106	BURDACH et al. (17)	1981	Deutschl.	9 Wochen	3 J &
107	BUSINCO et al. (19)	1981	Italien	einige Monate	6 J
108	ISHIKAWA et al.(57)	1982	Japan	kA	49 J
109	HANEKA et al. (48)	1982	Deutschl.	kurz nach Geburt	22 J
110	BRESTEL et al. (9)	1982	USA	kurz nach Geburt	9 J
111	KRAEMER et al. (66)	1982	USA	kA	11 J
112	KRAEMER et al. (66)	1982	USA	kA	3 J
113	KRAEMER et al. (66)	1982	USA	kA	29 J
114	KRAEMER et al. (66)	1982	USA	kA	12 J
115	KRAEMER et al. (66)	1982	USA	kA	21 J
116	KRAEMER et al. (66)	1982	USA	kA	12 J
117	KRAEMER et al. (66)	1982	USA	kA	16 J
118	HUU TRUNG et al.(56)	1982	Frankreich	1 Monat	2 J
119	HUU TRUNG et al.(56)	1982	Frankreich	9 Monate	3 J
120	HUU TRUNG et al.(56)	1982	Frankreich	1 Woche	15 J
121	HUU TRUNG et al.(56)	1982	Frankreich	12 Monate	2 J

Fall-Nr.	G E N E T I K				
	Geschlecht	Brüder	Schwestern	Eltern	andere Verwandte
98	w	kA			
99	m	kA			
100	m	kA			
101	m	kA			
102	m	kA			
103	w	kA			
104	m	kA			
105	w	kA			
106	w	-	1 gesund	gesund	gesund
107	w	kA	kA	M: A. bronch. Rhin.allerg.	
108	w	kA	kA	kA	kA
109	m	1 gesund	1 Rhinitis allergica	gesund	kA
110	w	gesund	gesund	gesund	gesund
111	w	kA			
112	m	kA			
113	w	kA			
114	m	kA			
115	m	kA			
116	m	kA			
117	m	kA			
118	kA	gesund	gesund	gesund	gesund
119	kA	familiär allergische Diathese			
120	kA	gesund	gesund	gesund	gesund
121	kA	gesund	gesund	gesund	gesund
122	kA	gesund	gesund	gesund	gesund

w: weiblich

m: männlich

-: nicht vorhanden

kA: keine Angaben

M: Mutter

Fall-Nr.	K L I N I K (I)							
	Bakterielle Infektionen					Mykotische Infektionen		
	Haut	HNO	Lunge	kälte Abszesse	andere Lokalisa- tionen	Erreger	Lokalisation	Erreger
98	+	+	+	-	Lymphadenitis, Pleura- empyem, Pyelonephritis	Staph. aureus	Magen-Darm-Trakt	Cand. alb.
99	+	+	+	kA	-	Staph. aureus	Haut, Nägel	Cand. alb.
100	+	+	+	kA	Arthritis	Staph. aureus	-	-
101	-	+	+	kA	-	Staph. aureus	-	-
102	-	+	+	kA	-	Hämophil infl. Staph. aureus Streptokokken, Pneumokokken	-	-
103	-	+	+	kA	-	Staph. aureus	Nägel	Cand. alb.
104	-	-	+	kA	-	Staph. aureus Hämophil. infl.	-	-
105	-	-	+	kA	-	Staph. aureus	Nägel	Cand. alb.
106	-	-	-	-	Orbitalphlegmone, Sepsis	E. coli, Enterokokken	-	-
107	+	+	+	+	Sepsis, Konjunktivitis	Staph. aureus	Haut, Schleim- häute	Cand. alb.
108	+	+	-	-	-	Staph. aureus	-	-
109	+	+	+	-	Cornea	Staph. aureus	Haut, Nägel	Cand. alb.
110	+	+	+	+	-	Staph. aureus	Mund	Cand. alb.
111	kA					Staph. aureus	kA	
112	kA					Staph. aureus	kA	
113	kA					Staph. aureus	kA	
114	kA					Staph. aureus	kA	
115	kA					Staph. aureus	kA	
116	kA					Staph. aureus	kA	
117	kA					Staph. aureus	kA	
118	+	-	-	+	kA	Staph. aureus	mucocutan	Cand. alb.
119	+	+	-	-	kA	Staph. aureus	mucocutan	Cand. alb.
120	+	+	+	-	kA	Staph. aureus	mucocutan	Cand. alb.
121	+	+	+	-	kA	Staph. aureus	-	-

+: vorhanden
-: nicht vorhanden
kA: keine Angaben

Staph.: Staphylococcus aureus
Strept.: Streptokokken
H. infl.: Hämophilus influenzae
Pneu.: Pneumokokken
E. coli: Escherichia coli
Cand. alb.: Candida albicans

Fall-Nr.	K L I N I K (II)						
	Allergische Manifestationen			Knochenmanifestationen			
	Ekzeme	Lokalisation	andere M.	Osteoporose	andere M.	Wachstumsretard.	Gesichtsdysmorph.
98	+	Beugen, Rücken, Nacken	gegen viele Gräser	-	-	-	kA
99	+	kA	-	-	-	kA	kA
100	+	kA	-	-	-	kA	kA
101	+	kA	-	-	-	kA	kA
102	+	kA	-	-	-	kA	kA
103	+	kA	-	-	-	kA	kA
104	+	kA	-	-	-	kA	kA
105	+	kA	-	-	-	kA	kA
106	kA						
107	+	-	Asthma bronch.	-	-	+	-
108	+	generalisiert	-	-	-	-	+
109	+	generalisiert	Hausstaub-allergie	-	-	-	+
110	+	Nacken, Gesicht, Extremitäten		-	Osteogenesis imp. tarda, multiple Frakturen	+	-
111	+	kA					
112	+	kA					
113	+	kA					
114	+	kA					
115	+	kA					
116	+	kA					
117	+	kA					
118	+	kA	kA	-	kA	-	-
119	+	kA	kA	-	kA	-	-
120	+	kA	kA	+	kA	-	-
121	+	kA	kA	-	kA	-	-

+: vorhanden

-: nicht vorhanden

kA: keine Angaben

Fall-Nr.	K L I N I K (III)	
	Assoziierte Krankheiten	sonstige Befunde
98	-	Doppelniere rechts, Hörverlust nach Otitis media
99	-	-
100	-	-
101	-	-
102	-	-
103	-	-
104	-	-
105	-	-
106	-	-
107	Keratitis herpetica	-
108	-	-
109	Hilus- und Miliar-Tbc, Spondilits tuberculosa	-
110	Osteogenesis imperf. tarda	
111	kA	
112	kA	
113	kA	
114	kA	
115	kA	
116	kA	
117	kA	
118	-	-
119	-	-
120	-	-
121	-	-

Fall-Nr.	H Ä M A T O L O G I E				UNSPECIFISCHE ABWEHRFUNKTIONEN					
	Leukozyten pro mm ³	Neutrophile in %	Eosinophile in %	Lymphozyten in %	Chemotaxis	Phagozytose	Bakterizidie	NBT-Test	CH 50	C ₃ , C ₄
98	kA		8	kA	n	kA		n	kA	kA
99	kA									kA
100	kA									kA
101	kA									kA
102	kA									kA
103	kA									kA
104	kA									kA
105	kA									kA
106	60 900	kA	kA	8	↓	kA	kA	n	n	n
107	n	n	30-50	n	↓	n	n	n	n	n
108	5 500	kA	20	kA	↓	↓	↓	kA	n	n
109	kA	kA	↑	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA
110	8 200	38	16	40	kA	kA	kA	kA	kA	kA
111	kA									kA
112	kA									kA
113	kA									kA
114	kA									kA
115	kA									kA
116	kA									kA
117	kA									kA
118	n	kA	↑	kA	n	n	n	n	n	kA
119	n	kA	↑	kA	↓	n	n	n	n	kA
120	n	kA	↑	kA	n	n	n	n	n	kA
121	n	kA	↑	kA	n	n	n	n	n	kA

n: Wert im Bereich der Altersnorm

↑: erhöhter Wert

↓: erniedrigter Wert

kA: keine Angaben

Fall-Nr.	I M M U N O L O G I E (I)												
	T - S Y S T E M								B - S Y S T E M				
	TTL-Mitogene				TTL-Antigene			MLC	Hauttests	B-Lymphozyten	Isoagglutinine	Antistaphylo- lysin	Booster- Impfungen
	T-Lymphozyten	PHA	Con A	PWM	Candida	Tetanus	andere Antigene						
98	kA								±/-	kA			kA
99	+	+	kA	+	kA								kA
100	+	+	kA	+	kA								kA
101	+	+	kA	+	kA								kA
102	n	+	kA	+	kA								kA
103	+	+	kA	+	kA								kA
104	n	+	kA	+	kA								kA
105	+	+	kA	+	kA								kA
106	kA	n	kA	kA							n	+	kA
107	+	+	kA	kA	+	kA	SK-SD +					-	kA
108	n	+	+	+	+	kA	kA	kA	kA	n	kA	kA	kA
109	+	n	kA	kA	-	kA	kA	kA	+/-	n	kA	kA	kA
110	+	+	+	kA	kA	+	SK-SD +	kA	kA	+	kA	kA	kA
111	kA												kA
112	kA												kA
113	kA												kA
114	kA												kA
115	kA												kA
116	kA												kA
117	kA												kA
118	n	n	n	n	n	n	kA	n	kA/+	n	n	kA	+
119	n	n	n	n	n	n	kA	n	kA/+	n	n	kA	+
120	n	n	n	n	n	n	kA	n	kA/+	n	n	kA	+
121	n	n	n	n	n	n	kA	kA	kA/-	n	n	kA	+

Hauttests: Sofortreaktion/Spätreaktion + = Reaktion - = keine Reaktion

n: Wert im Bereich der Altersnorm

↑: erhöhter Wert

↓: erniedrigter Wert

kA: keine Angaben

Fall-Nr.	I M M U N O L O G I E (II)						Sonstige Befunde
	B-SYSTEM						
	Ig G	Ig M	Ig A	Ig D	Ig E IU/ml	IgE gegen Staph. aureus	
98	↑	n	n		20 800	kA	-
99	n	kA			27 000	29 %	OKT 4 ⁺ /OKT 8 ⁺ ↑
100	n	kA			19 400	33 %	OKT 4 ⁺ /OKT 8 ⁺ ↑
101	n	kA			6 800	24 %	OKT 4 ⁺ /OKT 8 ⁺ ↑
102	n	kA			47 000	32 %	OKT 4 ⁺ /OKT 8 ⁺ ↑
103	n	kA			7 000	15 %	OKT 4 ⁺ /OKT 8 ⁺ ↑
104	n	kA			2 500	16 %	OKT 4 ⁺ /OKT 8 ⁺ ↑
105	n	kA			2 400	13 %	OKT 4 ⁺ /OKT 8 ⁺ ↑
106	n/↑	n/↑	n/↑	kA	3 960	kA	-
107	n/↑	-	n	kA	↑	kA	totales Fehlen von IgM
108	↑	n	↑	kA	15 000	↑	-
109	n	n	↓	kA	32 690	kA	-
110	n	↑	n	kA	9 000	16 %	-
111	kA				50 000	kA	} OKT4 ⁺ /OKT8 ⁺ n
112	kA				21 250	kA	
113	kA				10 500	kA	
114	kA				6 200	kA	
115	kA				24 000	kA	
116	kA				9 200	kA	-
117	kA				3 600	kA	-
118	n	n	n	n	4 000	kA	-
119	n	n	n	n	4 000	kA	-
120	↑	n	n	n	4 000	kA	-
121	n	↑	↑	n	4 000	kA	-

OKT 4⁺ = T-Helferzellen

OKT 8⁺ = T-Suppressorzellen

n: Wert im Bereich der Altersnorm

↑: erhöhter Wert

↓: erniedrigter Wert

kA: keine Angaben

Fall-Nr.	T H E R A P I E V E R S U C H E							V E R L A U F
	Antibiotika	Ascorbinsäure	Immunglobuline	Transfer-Faktor	Levamisol	Anti-H 1- Antihistaminika	Anti-H 2- Antihistaminika	Plasmaaustausch
98	kA							kA
99	kA							kA
100	kA							kA
101	kA							kA
102	kA							kA
103	kA							kA
104	kA							kA
105	kA							kA
106								tödliche E. coli-Sepsis mit ca. 3 J
107	+				+	+		dramatische Besserung von Klinik und Labor nach Levamisol
108	+			+	+		+	beste Ergebnisse mit Plasmaaus- tausch
109	+				+			Ketoconazol gegen Candidiasis optimal
110	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	
111	kA							
112	kA							
113	kA							
114	kA							
115	kA							
116	kA							
117	kA							
118	+							} Versuch mit Cromoglyzinsäure noch keine Ergebnisse
119	+							
120	+							
121	+				+			

kA: keine Angaben

Fortsetzung 5

Fall-Nr.	Autoren	Jahr	Land	Alter bei Manifestation	Alter bei Veröffentl.
122	SODERBERG-WERNER et al. (94)	1983	USA	2 Wochen	20 J
123	SODERBERG-WERNER et al. (94)	1983	USA	kurz nach Geburt	5 J
124	SCHOPFER et al. (91)	1983	Schweiz	kurz nach Geburt	20 J
125	VAN EPPER et al. (99)	1983	USA	kA	11 J
126	VAN EPPER et al. (99)	1983	USA	kA	23 J
127	DONABEDIAN et al. (34)	1983	USA	1 Monat	16 J
128	DONABEDIAN et al. (34)	1983	USA	4 Monate	12 J
129	DONABEDIAN et al. (34)	1983	USA	1 Monat	24 J
130	DONABEDIAN et al. (34)	1983	USA	1 Monat	16 J
131	DONABEDIAN et al. (34)	1983	USA	frühe Kindheit	24 J
132	DONABEDIAN et al. (34)	1983	USA	3 Monate	27 J
133	DONABEDIAN et al. (34)	1983	USA	frühe Kindheit	27 J
134	DONABEDIAN et al. (34)	1983	USA	frühe Kindheit	34 J
135	DONABEDIAN et al. (34)	1983	USA	1 Monat	15 J
136	DONABEDIAN et al. (34)	1983	USA	3 Monate	21 J
137	DONABEDIAN et al. (34)	1983	USA	3 Monate	10 J
138	DONABEDIAN et al. (34)	1983	USA	2 Jahre	30 J
139	DONABEDIAN et al. (34)	1983	USA	1 Jahr	44 J
140	AIUTI et al. (1)	1983	Italien	früheste Kindheit	4-10 J
141	AIUTI et al. (1)	1983	Italien	früheste Kindheit	
142	AIUTI et al. (1)	1983	Italien	früheste Kindheit	
143	AIUTI et al. (1)	1983	Italien	früheste Kindheit	
144	AIUTI et al. (1)	1983	Italien	früheste Kindheit	19 J
145	TONNEL et al. (98)	1983	Frankreich	früheste Kindheit	
146	FANCONI (35)	unver- öffentl.	Schweiz	10 Tage	6,5 J

Fall-Nr.	G E N E T I K				
	Geschlecht	Brüder	Schwestern	Eltern	andere Verwandte
122	w	kA			
123	w	kA			
124	m				
125	w	kA			
126	w	kA			
127	w	kA			
128	w	gesund	gesund	gesund	gesund
129	w	gesund	gesund	gesund	gesund
130	w	gesund	gesund	gesund	gesund
131	m	gesund	gesund	gesund	gesund
132	m	gesund	gesund	gesund	gesund
133	w	gesund	1 rezidiv. Abszesse	M: rezidiv. Abszesse	T: Variante des HIES
134	m	gesund	gesund	gesund	gesund
135	w	gesund	gesund	gesund	gesund
136	w	gesund	gesund	gesund	gesund
137	w	gesund	gesund	gesund	gesund
138	w	gesund	gesund	gesund	gesund
139	w	gesund	gesund	gesund	gesund
140	3 x w 2 x m	kA			
141		kA			
142		kA			
143		kA			
144		kA			
145	w	kA			
146	m	gesund	gesund	gesund	gesund

m: männlich
 w: weiblich
 kA: keine Angaben
 M: Mutter
 T: Tochter

K L I N I K (I)								
Fall-Nr.	Bakterielle Infektionen					Mykotische Infektionen		
	Haut	HNO	Lunge	kalte Abszesse	andere Lokalisationen	Erreger	Lokalisation	Erreger
122	+	+	+	-	-	Staph. aureus	-	-
123	+	+	+	-	Konjunktivitis	Staph. aureus	Haut, Vagina	Cand. alb.
124	+	+	+	-		Staph. aureus	Meningitis	Cryptoc. neof.
							Haut, Nägel	Cand. alb.
125	+	-	+	kA	Lymphadenitis, Osteomyelitis	Staph. aureus	-	-
126	+	-	+	kA		Staph. aureus	-	-
127	+	+	+	+		Staph. aureus	mucocutan	Cand. alb.
128	+	+	+	+		Staph. aureus	mucocutan	Cand. alb.
129	+	+	+	+		Staph. aureus	mucocutan	Cand. alb.
130	+	-	+	+	Lymphadenitis	Staph. aureus	mucocutan	Cand. alb.
131	+	-	-	+		Staph. aureus	-	-
132	+	-	+	-		Staph. aureus	-	-
133	+	+	+	+	Prostatitis	Staph. aureus	-	-
134	+	-	+	+		Staph. aureus	mucocutan	Cand. alb.
135	+	+	+	+		Staph. aureus	-	-
136	+	+	+	+	Lymphadenitis, Parotitis	Staph. aureus	-	-
137	+	+	+	+	Osteomyelitis	Staph. aureus	mucocutan	Cand. alb.
138	+	+	+	+		Staph. aureus	-	-
139	+	-	+	+		Staph. aureus	mucocutan	Cand. alb.
140	+	kA	+	kA			mucocutan	Cand. alb.
141	+	kA	+	kA			mucocutan	Cand. alb.
142	+	kA	+	kA			mucocutan	Cand. alb.
143	+	kA	+	kA			mucocutan	Cand. alb.
144	+	kA	+	kA			mucocutan	Cand. alb.
145	+	+	+	-	Knochenabszeß	Staph. aureus	Aspergillus der Lunge	Aspergillus
146	+	+	+	-	Leberabszeß, Peritonitis	Staph. aureus	mucocutan	Cand. alb.

+: vorhanden

-: nicht vorhanden

kA: keine Angaben

Staph.: Staphylococcus aureus

Cryptococ. neof.: Cryptococcus neoformans

Asperg.: Aspergillus

Cand. alb.: Candida albicans

Fall-Nr.	K L I N I K (II)						
	Allergische Manifestationen			Knochenmanifestationen			
	Ekzeme	Lokalisation	andere M.	Osteoporose	andere M.	Wachstumsretard.	Gesichtsdysmorph.
122	+	kA	-	-	-	-	+
123	+	atyp. Lokalisation für Ekzem	-	-	-	-	+
124	+	kA	-	-	-	-	-
125	+	kA	-	-	-	-	-
126	+	kA	-	-	-	-	-
127	+	kA	-	-	-	-	+
128	+	Beugeseiten retroaurikulär Haaransatz	-	-	-	-	+
129	+		-	-	Osteomyelitis	-	+
130	+		-	-	-	-	+
131	+		-	-	-	-	-
132	+		-	-	-	-	+
133	+		-	-	-	-	-
134	+		-	-	-	-	+
135	+		-	-	-	-	+
136	+		-	-	-	-	-
137	+		-	-	-	-	-
138	+		-	-	-	-	+
139	+		-	-	Osteomyelitis	-	+
140	+	kA	-	-	-	-	-
141	+	kA	-	-	-	-	-
142	+	kA	-	-	-	-	-
143	+	kA	-	-	-	-	-
144	+	kA	-	-	-	-	-
145	-	-	kA	kA	Knochenabszesse	kA	kA
146	Der- matitis	kA	-	-	Skaphozephalus	-	+

+: vorhanden

-: nicht vorhanden

kA: keine Angaben

Fall-Nr.	K L I N I K (III)	
	Assoziierte Krankheiten	sonstige Befunde
122	-	Thymusvergrößerung→Biopsie o.B.
123	-	-
124	SLE mit ca. 15 Jahren	
125	-	-
126	-	-
127	-	-
128	-	-
129	-	-
130	-	-
131	-	-
132	Polyarthrititis seronegativ	-
133	-	-
134	-	-
135	-	-
136	-	-
137	-	-
138	-	-
139	-	-
140	kA	-
141	kA	-
142	kA	-
143	kA	-
144	kA	-
145	-	Lobektomie Histo: Eosinophile, Plasmazellen, Lymphozyten
146	-	-

kA: keine Angaben

SLE: systemischer Lupus erythemat.

Fall- Nr.	H Ä M A T O L O G I E				UNSPEZIFISCHE ABWEHRFUNKTIONEN					
	Leukozyten pro mm ³	Neutrophile in %	Eosinophile in %	Lymphozyten in %	Chemotaxis	Phagozytose	Bakterizidie	NBT-Test	CH 50	C ₃ , C ₄
122	kA	kA	kA	kA	↓	kA	kA	kA	kA	kA
123	kA	kA	kA	kA	↓	kA	kA	kA	kA	n
124	↓	↓	↑	n	kA	kA	kA	kA	kA	kA
125	kA									
126	kA									
127	n	n	9	n	n/↓	kA	n	n	n	n
128	n	n	7,9	n	n/↓	kA	n	n	n	n
129	n	n	6,6	n	n/↓	kA	n	n	n	n
130	n	n	12,5	n	n/↓	kA	n	n	n	n
131	n	n	21	n	n/↓	kA	n	n	n	n
132	n	n/↓	3,3	n	n/↓	kA	n	n	n	n
133	n	n	11,6	n	n/↓	kA	n	n	n	n
134	n	n	10,7	n	n/↓	kA	n	n	n	n
135	n	n	8,4	n	n/↓	kA	n	n	n	n
136	n	n/↓	9,5	n	n/↓	kA	n	n	n	n
137	n	n	2,8	n	n/↓	kA	n	n	n	n
138	n	n	6,1	n	n/↓	kA	n	n	n	n
139	n	n	9,4	n	n/↓	kA	n	n	n	n
140	kA		↑	kA						kA
141	kA		↑	kA						kA
142	kA		↑	kA						kA
143	kA		↑	kA						kA
144	kA		n	kA						kA
145	kA		36	kA	n	n	n	n	n	n
146	↑	↑	bis 50	18	n	n	n	n	n	n

n: Wert im Bereich der Altersnorm

↑: erhöhter Wert

↓: erniedrigter Wert

kA: keine Angaben

Fall-Nr.	I M M U N O L O G I E (I)												
	T - S Y S T E M								B - S Y S T E M				
	T-Lymphozyten	TTL-Mitogene			TTL-Antigene				Hauttests	B-Lymphozyten	Isoagglutinine	Antostaphylo- lysin	Booster- Impfungen
		PHA	Con A	PWM	Candida	Tetanus	andere Antigene	MLC					
122	n	n			n	+	Polio+	n	+/+	kA	n	kA	kA
123	n	n			-	+	Polio+	n/↓	-/-	kA	n	kA	kA
124	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	kA	-/-	kA	kA	kA	kA
125	kA												
126	kA												
127	kA												
128	kA												
129	kA												
130	kA												
131	kA												
132	kA												
133	kA												
134	kA												
135	kA												
136	kA												
137	kA												
138	kA												
139	kA												
140	kA												
141	kA												
142	kA												
143	kA												
144	kA												
145	n	↓	↓	↓	kA				kA/-	n/4	n	n	+
146	n	kA	kA	kA	kA	+	Diphth.-	kA	+/+	n	n	kA	kA

Hauttests: Sofortreaktion/Spätreaktion + = Reaktion - = keine Reaktion

n: Wert im Bereich der Altersnorm

↑: erhöhter Wert

↓: erniedrigter Wert

kA: keine Angaben

Fall-Nr.	I M M U N O L O G I E (II)						Sonstige Befunde
	B-SYSTEM						
	Ig G	Ig M	Ig A	Ig D	Ig E [U/ml]	IgE gegen Staph. aureus	
122	n	n	n	n	40 000	kA	T-Suppressor-Aktivität ↓ Histamin 100-fach†
123	n	n	n	↓	4000-10600	kA	Histamin im Serum 100-fach†
124	↑	-	-	-	4000-30000	↑	-
125	kA				↑	kA	Spontanmigration der Neu- tros und Monos↓
126	kA				↑	kA	-
127	n	n	n	n	25 500	↑	Nachweis eines Inhibitor- Faktors der neutrophilen Chemotaxis (MG 61 000)
128	n	n	n	n	26 200	↑	
129	n	n	n	n	19 280	↑	
130	n	n	n	n	4 200	↑	
131	n	n	n	n	35 000	↑	
132	n	n	n	n	19 000	↑	
133	n	n	n	n	37 900	↑	
134	n	n	n	n	7 300	↑	HLA-Typisierung zeigte keine signifikante Prädominanz
135	n	n	n	n	30 000	↑	
136	n	n	n	n	50 900	↑	
137	n	n	n	n	9 260	↑	
138	n	n	n	n	26 300	↑	
139	n	n	n	n	3 200	↑	
140	kA				6 730	kA	-
141	kA				4 200	kA	-
142	kA				2 500	kA	-
143	kA				2 980	kA	-
144	kA				18 000	kA	-
145	n	n	n	n	3400-24800	kA	-
146	n	n	n	n	40 000	20 %	-

Neutros: Neutrophile Granulozyten

Monos: Monozyten

n: Wert im Bereich der Altersnorm
 † : erhöhter Wert
 ↓ : erniedrigter Wert
 kA: keine Angaben

Fall-Nr.	THERAPIEVERSUCHE							VERLAUF
	Antibiotika	Ascorbinsäure	Immunglobuline	Transfer-Faktor	Levamisol	Anti-H 1-Antihistaminika	Anti-H 2-Antihistaminika	
122 +								nach Cotrimoxazol → Besserung
123 +								nach Cotrimoxazol → Besserung
124 +								beste Wirkung: Cotrimoxazol
125 kA								kA
126 kA								kA
127 +					+			Ketoconazol optimal gegen Candidiasis Ketoconazol optimal gegen Candidiasis Levamisol erhöhte die Anzahl schwerer Infektionen
128 +					+			
129 +				+	+			
130 +								
131 +								
132 +								
133 +					+			
134 +								
135 +								
136 +					+			
137 +					+			Ketoconazol optimal gegen Candidiasis 2 leichte HIES → Laborwerte und Klinik besser, aber: OKT 8 ⁺ -Mangel bleibt 3 schwere HIES → Verschlechterung von Klinik und Laborwerten kA Cotrimoxazol-Dauerprophylaxe → Leberabszesse → Chloramphenicol war das Mittel der Wahl
138 +					+			
139 +								
140 +								
141 +								
142 +			Thymopoietin					
143 +								
144 +								
145 +								
146 +								

OKT 8⁺: T-Suppressorzellen

kA: keine Angaben

Tab. II: Zusammenstellung der wichtigsten Daten von 20 Patienten
mit Varianten des Hyperimmunglobulin E-Syndroms

Fall-Nr.	Autoren	Jahr	Land	Alter bei Manifestation	Alter bei Veröffentlich.
1	GOLDMAN et al. (45)	1974	USA	seit Kleinkindesalter	19 J
2	DAHL et al. (29)	1975	USA	8 Tage	7 J
3	PINCUS et al. (77)	1975	USA	seit Geburt	4,5 J
4	REPINE et al. (83)	1976	USA	seit Geburt	28 J
5	HILL et al. (51)	1976	USA	19 Monate	21 Monate
6	HILL et al. (51)	1976	USA	1 Monat	8 J
7	BALE et al. (5)	1977	USA	6 Wochen	10 J
8	JACOBS et al. (59)	1977	USA	seit Geburt	46 J
9	JACOBS et al. (59)	1977	USA	seit Geburt	38 J
10	JACOBS et al. (59)	1977	USA	frühe Kindheit	16 J
11	JACOBS et al. (59)	1977	USA	frühe Kindheit	11 J
12	JACOBS et al. (59)	1977	USA	frühe Kindheit	7 J
13	REBORA et al. (81)	1978	Italien	1 Monat	2,5 J
14	JEUNE et al. (60)	1978	Frankreich	70 J	75 J
15	WYRE et al. (108)	1978	USA	3 J	17 J
16	KESARWALA et al. (64)	1979	USA	11 Monate	21 Monate
17	LAURENT et al. (68)	1979	Frankreich	17 Jahre	35 J
18	DONABEDIAN et al. (34)	1983	USA	1 Monat	5 J
19	DONABEDIAN et al. (34)	1983	USA	3 Jahre	24 J
20	DONABEDIAN et al. (34)	1983	USA	17 Jahre	22 J

Fall-Nr.	G E N E T I K				
	Geschlecht	Brüder	Schwestern	Eltern	andere Verwandte
1	w	kA			
2	w	gesund	gesund	M: Incont.pigm. Urticaria Arthralgien	gesund
3	m	gesund	gesund	M: B-Thalassämie minor	gesund
4	m	gesund	gesund	gesund	gesund
5	m	gesund	gesund	gesund	gesund
6	w	kA			
7	w	gesund	Asthma, Ekzem	V+M: Asthma, Ekzem	gesund
8	m	gesund	gesund	gesund	3 Kinder HIES
9	w	gesund	gesund	gesund	3 Kinder HIES
10	w	1 gesund, 1 HIES	1 HIES	V+M: Asthma, Infektionen	gesund
11	m	gesund	2 HIES	V+M: Asthma, Infektionen	gesund
12	w	1 gesund, 1 HIES	1 HIES	V+M: Asthma, Infektionen	gesund
13	w	kA			
14	m	kA			
15	w	gesund	gesund	gesund	gesund
16	w	kA			
17	m	kA			
18	w	gesund	gesund	M: HIES	gesund
19	w	gesund	gesund	gesund	gesund
20	m	gesund	gesund	gesund	gesund

w: weiblich

m: männlich

V: Vater

M: Mutter

kA: keine Angaben

K L I N I K (I)								
Fall-Nr.	Bakterielle Infektionen					Mykotische Infektionen		
	Haut	HNO	Lunge	kalte Abszesse	andere Lokalisationen	Erreger	Lokalisation	Erreger
1	-	+	+	-	Konjunktivitis	Pneumoc.carinii H. influenzae Pneumos		
2	+	+	+	-	Hordeola, Konjunktivitis	Staph. aureus	-	-
3	+	+	-	-	Konjunktivitis	Staph. aureus, Pneumos Pseudomonas	cutan	Cand. alb.
4	+	-	+	-	Lymphadenitis Osteomyelitis	Staph. aureus	-	-
5	+	+	-	-	-	Staph. aureus	-	-
6	+	-	+	-	-	Staph. aureus	-	-
7	+	+	+	kA	-	Staph. aureus Pneumocystis	-	-
8	+	-	-	kA	-	kA	-	-
9	+	-	-	kA	-	kA	-	-
10	+	-	-	kA	Osteomyelitis	Staph. aureus	-	-
11	+	-	-	kA	-	kA	-	-
12	+	-	-	kA	-	kA	-	-
13	+	+	-	-	rektovag. Fistel	Staph. aureus	mucocutan	Cand. alb.
14	+	-	+	-	Lymphadenitis, Osteomyelitis Keratokonjunktivitis	Staph. aureus	-	-
15	+	-	+	-	-	kA	-	-
16	+	-	-	-	-	kA	-	-
17	-	+	-	-	-	kA	-	-
18	+	-	-	-	-	Staph. aureus	-	-
19	+	-	+	+	Osteomyelitis	Staph. aureus	-	-
20	+	-	+	-	Nieren- und Leberabszesse	Staph. aureus	-	-

Pneumos: Pneumokokken
 Prot.: Proteus mirabilis
 H. infl.: Hämophilus influenzae
 Staph.: Staphylococcus aureus
 Pseud.: Pseudomonas aeruginosa
 Cand.alb.: Candida albicans
 kA: keine Angaben

Fall-Nr.	K L I N I K (II)						
	Allergische Manifestationen			Knochenmanifestationen			
	Ekzeme	Lokalisation	andere M.	Osteoporose	andere M.	Wachstumsretard.	Gesichtsdysmorph.
1	+	generalisiert	Asthma bronch.	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-
3	-	generalisiert	-	-	-	-	-
4	+	generalisiert	-	-	Osteomyelitis	-	-
5	-	-	rezidiv. Urticaria	-	-	-	-
6	+	kA	rezidiv. Urticaria	-	-	-	-
7	+	kA	Asthma bronch.	-	-	-	-
8	+	kA	Asthma bronch.	-	-	-	-
9	+	kA	Asthma bronch.	-	-	-	-
10	+	kA	Asthma bronch.	-	Osteomyelitis	-	-
11	+	kA	Asthma bronch.	-	-	-	-
12	+	kA	Asthma bronch.	-	-	-	-
13	+	Gesicht, Knie, Nacken	-	-	-	-	-
14	+	generalisiert	-	-	Osteomyelitis	-	-
15	-	-	-	-	-	-	-
16	+	generalisiert	-	-	-	-	-
17	+	generalisiert	-	kA	kA	kA	kA
18	+	kA	-	-	-	-	-
19	+	kA	-	-	Osteomyelitis	kA	+
20	+	kA	-	-	-	-	-

+: vorhanden

-: nicht vorhanden

kA: keine Angaben

Fall-Nr.	K L I N I K (III)	
	Assoziierte Krankheiten	sonstige Befunde
1	Herpes labialis	Lobektomie, Hist.: Plasmazellen ↑
2	Incontinentia pigmenti	Erythema exsudativum multiforme
3	β-Thalassämia minor Ichthyosis	-
4	-	-
5	-	-
6	-	-
7	histiozytäres Lymphom des Gehirnes und der Lunge	-
8	-	-
9	-	-
10	-	-
11	-	-
12	-	-
13	-	rektovaginale Fistel
14	-	Histo. Haut: Plasmazellen ↑ Neutrophile ↓
15	-	-
16	-	-
17	membranoprolif. Glomerulonephritis	schweres nephrotisches Syndrom
18	-	-
19	bilaterale Polyarthritits	-
20	-	-

-: nicht vorhanden

Hist.: Histologie

Fall-Nr.	H Ä M A T O L O G I E				UNSPEZIFISCHE ABWEHRFUNKTIONEN					
	Leukozyten pro mm ³	Neutrophile in %	Eosinophile in %	Lymphozyten in %	Chemotaxis	Phagozytose	Bakterizidie	NBT-Test	CH 50	C ₃ , C ₄
1	7 700	67	15	10	n	kA	n	n	kA	kA
2	15 000	72 ↑	7	19	↓	n	n	n	kA	n
3	14 900	kA			↓	n	kA	n	kA	kA
4	n	n	↑	n	n	kA	↓	n	n	n
5	7 300	31 ↓	6	49	↓	n	n	n	n	n
6	10 900	58 n	9	28	↓	n	n	n	n	n
7	kA				↓	n	n	↓	kA	n
8	kA		3		↓	n	n	kA	n	n
9	kA		20		↓	n	n	kA	n	n
10	kA		19		↓	n	n	kA	n	n
11	kA		15		↓	n	n	kA	n	n
12	kA		12		↓	n	n	kA	n	n
13	13 200	kA	4	kA	↓	n	kA	↓	kA	n
14	23 000	60/ n	15	kA	↓	n	n	kA	kA	n
15	8 200	57 n	2	32	↓	n	n	n	kA	kA
16	kA				↓	n	n	kA	n	n
17	kA				↓	n	n	kA	kA	kA
18	n	n	16,8	n	↓	kA	n	n	n	kA
19	n	n	5,5	n	n/4	kA	n	n	n	kA
20	n	n/↓	17	n	n/4	kA	n	n	n	kA

n: Wert im Bereich der Altersnorm

↓: erniedrigter Wert

↑: erhöhter Wert

kA: keine Angaben

I M M U N O L O G I E (I)													
Fall-Nr.	T - S Y S T E M								B - S Y S T E M				
	TTL-Mitogene				TTL-Antigene			MLC	Hauttests	B-Lymphozyten	Isoagglutinine	Antistaphylo- lysin	Booster- impfungen
	T-Lymphozyten	PHA	Con A	PWM	Candida	Tetanus	andere Antigene						
1	kA	↓	↓	↓	-	kA	Pneumos- Strepto- lysin -	kA	+/-	kA	kA	-	-/+
2	n	n	kA				Staph.+	kA	kA/+	n	kA	kA	kA
3	n	n	n	n	kA	kA	kA	n	kA/-	n	kA		
4	n	n	n	kA						n	n	kA	kA
5	kA								+/+	kA			
6	kA								kA	kA			
7	↓	↓	kA						-/-	kA			
8	n	n	kA	n					+/+	n	n		
9	n	n	kA	n					+/+	n	n		
10	n	n	kA	n					+/+	n	n		
11	n	n	kA	n					+/+	n	n		
12	n	n	kA	n					+/+	n	n		
13	↓	↓	↓	kA						n	kA		
14	n	kA							-/-	n	kA		
15	↓	n	n	n	n	n	SK-SD	n	kA/-	n	n	kA	kA
16	↓	↓	kA						-/-	kA	n	kA	kA
17	↓	kA											
18	kA												
19	kA												
20	kA												

Hauttests: Soforttyp/Spättyp

+ = Reaktion

- = keine Reaktion

n: Wert im Bereich der Altersnorm

↓: erniedrigter Wert

↑: erhöhter Wert

Fall-Nr.	I M M U N O L O G I E (II)						Sonstige Befunde
	B - SYSTEM					IgE gegen Staph. aureus	
	Ig G	Ig M	Ig A	Ig D	Ig E IU/ml		
1	↓	n	↑	n	500	kA	Rheumafaktor positiv, Kälteagglutinine ↑
2	↑	n	n	kA	10 500	kA	-
3	↑	n	n	kA	6 980	kA	-
4	n	n	n	kA	↑	kA	ALP in Granulozyten↑
5	n	n	n	kA	550	kA	-
6	n	n	n	kA	1 860	kA	-
7	↓	↑	n	kA	950	kA	-
8	n	n	↑	kA	10	kA	HLA-B12 positiv
9	n	n	n	kA	420	kA	S-W-T normal, HLA-B12 positiv
10	↑	n	n	kA	3 000	kA	HLA-B12 positiv
11	↑	n	n	kA	4 000	kA	HLA-B12 positiv
12	n	n	n	kA	2 300	kA	HLA-B12 positiv
13	n	↑	n	kA	900	kA	-
14	↑	↑	↑	kA	3 820	kA	Rheumafaktor positiv
15	↑	n	↑	kA	1 000	kA	-
16	n	n	n	kA	444	kA	-
17	n	n/↓	↑	kA	10 000	kA	Histamin im Serum ↑
18	kA				2 600	kA	-
19	kA				300	n	Chemotaxisinhibitor im Serum ↑
20	kA				32 500	kA	-

ALP: alkalische Leukozytenphosphatase

S-W-T: Skin window Test (n.Rebuck)

n: Wert im Bereich der Altersnorm

↓: erniedrigter Wert

↑: erhöhter Wert

kA: keine Angaben

Fall-Nr.	THERAPIEVERSUCHE								VERLAUF
	Antibiotika	Ascorbinsäure	Immunglobuline	Transfer-Faktor	Levamisol	Anti-H 1-Antihistaminika	Anti-H 2-Antihistaminika	Plasmaaus-tausch	
1	+		+	+					Tod mit 19 J an pulmonaler Insuffizienz
2	+								kA
3	+			+					AB, Steroide, TF wirkungslos
4	+								schlechtes Ansprechen auf AB
5	+						+		klinische Besserung durch AB-Therapie
6	+						+		klinische Besserung durch AB-Therapie
7	+								Tod mit 10 J an malignem Lymphom
8	kA								-
9	kA								-
10	kA								-
11	kA								-
12	kA								-
13	+				+				AB: klinische Besserung, Levamisol: Chemotaxis
14	+								-
15	+								-
16	+			+					AB kein Erfolg, TF: klinische Besserung
17	+	Cromoglyzinsäure und Ketotifen							Verlauf ist durch Niereninsuffizienz bestimmt
18	+								-
19	+								-
20	+								-

AB: Antibiotika

TF: Transferfaktor

kA: keine Angaben

4.2. Kasuistik von M.B.-F., geboren am 29.09.1966

Der Patient kam nach unauffälliger Schwangerschaft mit einem Gewicht von 3 500 g und einer Länge von 51 cm zur Welt. Familienanamnestisch ergab sich kein Hinweis auf eine Erkrankung des Abwehrsystems. Der Patient hat keine Geschwister. Bereits im zweiten Lebensmonat trat ein Ekzem auf, das vorwiegend im Gesicht und an der Haaransatzgrenze lokalisiert war. Seit dem zweiten Lebensjahr besteht eine mucocutane Candidiasis mit stark ausgeprägter Onychomykose. Von den Eltern wurde berichtet, daß bereits seit diesem Alter häufig rezidivierende abszedierende Lymphadenitiden mit vorwiegender Lokalisation am Hals und Nacken bestehen, die mit Fieberschüben bis 40° C einhergehen. Im Jahr 1971 erkrankte der Patient an einer Mumps-Meningitis, die komplikationslos ausheilte.

Die erste stationäre Aufnahme im Dr. von Hauner'schen Kinderspital erfolgte zum Jahreswechsel 1971/72, bei der sich der Patient in einem fieberfreien Zustand befand. Klinisch imponierte insbesondere das bereits oben erwähnte Ekzem, die mucocutane Candidiasis, eine abszedierende Lymphadenitis am Hals und ein kariesbedingter desolater Zahnstatus. Größen- und gewichtsmäßig lag das Kind in der Altersnorm. Leber und Milz waren nicht vergrößert. Bei den Laborbefunden fielen eine Leukozytose von 23 000/mm³, eine relative Lymphopenie von 16 %, ein ASL von 900, eine BKS von 49 mm in der ersten Stunde, eine Verminderung der α_2 -Globuline sowie ein von 3 % auf 11 % ansteigender Anteil der Eosinophilen auf. Die übrigen Laborwerte lagen in der Altersnorm. Eine Blutkultur ergab Wachstum von *Alkaligenes faecalis*. Die Röntgenaufnahme des Thorax war unauffällig, die Kieferhöhlen zeigten beidseits Verschattungen im Sinne einer Sinusitis maxillaris, für Wurzelspitzenabszesse gab es keinen Anhalt. Wegen septischen Temperaturen am Abend des Aufnahmetages wurde eine Antibiotikabehandlung mit Ampicillin eingeleitet, unter welcher der Patient innerhalb von 48 Stunden entfieberte. Wegen der ausgeprägten

Candidiasis wurde eine Behandlung mit Nystatin durchgeführt. Das Ekzem wurde lokal mit Steroiden therapiert. Im Rahmen dieses stationären Aufenthaltes wurde eine immunologische Diagnostik durchgeführt, wobei eine mäßiggradige Erhöhung von IgG sowie eine geringgradige Erhöhung von IgM und IgA auffiel. Der NBT-Test zeigte zunächst pathologisch erniedrigte, bei mehrfachen Kontrollen jedoch normale Werte. Die Lymphozytenstimulierbarkeit mit PHA war normal, ebenso die Titer für die Isohämagglutinine. Die Hauttestung mit Candida-Antigen, Varidase und der Tine-Test zeigten negative Befunde. Virus-Antikörper gegen Polio I und II sowie Mumps waren vorhanden, nicht jedoch gegen Polio III und Epstein-Barr-Virus. Die bei den Familienangehörigen durchgeführte immunologische Diagnostik ergab unauffällige Befunde. Die histologische Untersuchung eines zervikalen Lymphknotens ergab eine hyperplastische Lymphadenitis mit Abszeßbildung, die feingewebliche Untersuchung eines Leberstanzylinders zeigte einen geringfügigen unspezifischen Leberzellschaden. Der histologische Befund sowie der mehrfach normal ausfallende NBT-Test schlossen eine zunächst diagnostizierte septische Granulomatose aus.

Im Mai 1972 wurde der Patient mit Fieber von 40°C , Bauchschmerzen, Erbrechen und Diarrhoe wiederum im Dr. von Hauner'schen Kinderspital stationär aufgenommen. Die klinische Untersuchung ergab dieselben Befunde wie bei der Erstaufnahme, jedoch fanden sich zusätzlich rhagadiforme Veränderungen an den Mundwinkeln und am Präputialrand. Bei den Laborwerten fielen eine Leukozytose von $11\,400/\text{mm}^3$ sowie eine Linksverschiebung auf. Die Eosinophilen waren mit 6% nur leicht erhöht, die Lymphozyten lagen diesmal mit 48 % an der Obergrenze des Normbereiches. Die Urinkultur ergab Wachstum von *Escherichia coli*. Die Abdomenübersichtsaufnahme sowie Ausscheidungsurogramm, Miktionszysturographie und Isotopennephrographie zeigten unauffällige Befunde. Der nochmals durchgeführte Tine-Test verlief wiederum negativ. Unter Behandlung mit Nitrofurantoin und Antipyretika

gelang eine Senkung des Fiebers, eine Beseitigung der Bakteriurie und eine Normalisierung der Stuhlqualität.

Im Zeitraum von Anfang 1973 bis Mitte 1975 wurde der Patient mehrmals ambulant auf der Kinderchirurgischen Abteilung der Universitäts-Kinderklinik München wegen multipler Abszesse retroaurikulär, an Fußsohle und Fußbrücken behandelt. Die Abszesse wurden inzidiert und drainiert, außerdem wurde der Patient systemisch mit Antibiotika behandelt und einmal erhielt er Immunglobuline.

Anfang 1974 erkrankte der Patient an einer Otitis media, die von seiner Kinderärztin behandelt wurde.

Im Juni 1974 befand sich der Patient zwei Tage stationär auf der Kinderabteilung des Krankenhauses Idar-Oberstein wegen einer Pyelonephritis. Die Nachbehandlung erfolgte ambulant im Dr. von Hauner'schen Kinderspital.

Im April 1975 befand sich der Patient drei Tage zur immunologischen Diagnostik im Dr. von Hauner'schen Kinderspital. Dabei wurden IgM und IgA im oberen Normbereich gefunden, IgG war mit 2 060 mg/dl leicht erhöht, IgE mit 12 300 mg/dl exzessive erhöht. Die Hautteste mit Candidin waren negativ, mit Varidase wechselnd positiv und negativ. Der Tine-Test fiel - im Gegensatz zu 1972 - positiv aus. Die Isoagglutinine sowie Ak gegen Mumps- und Influenzaviren und einige gramnegative Bakterien waren in üblichen Titern vorhanden. Der Antistreptolysin-Titer betrug 1 600 (1972: 900). Im peripheren Blut zeigte sich eine Eosinophilie von 15 %. Der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Spot-Test war unauffällig.

Im August 1975 erfolgte die fünfte stationäre Aufnahme des Patienten mit Fieber von 40° C und beidseits klopf-schmerzhaften Nierenlagern. Die Urinkultur zeigte ein Wachstum von Enterokokken mit Keimzahlen von mehr als 10⁵/ml. Unter Therapie mit Cotrimoxazol trat eine rasche Entfieberung und ein Abklingen der Beschwerden ein.

Im Mai 1976 wurde bei M.B.F. eine Therapie mit Transferfaktor begonnen, die jedoch nach wenigen Injektionen auf Wunsch des Kindes abgebrochen werden mußte.

Rezidive des Harnwegsinfektes traten in den folgenden Monaten dreimal auf, wobei Enterokokken, Pseudomonas aeruginosa und Klebsiella als Erreger identifiziert wurden.

Im November 1976 wurden wiederum immunologische Tests durchgeführt, wobei Normalwerte für Bakterizidie, Fungizidie und Phagozytose registriert wurden. Die Werte für die Myeloperoxidase fanden sich ebenfalls im Normbereich. Im Anschluß daran wurde eine Therapie mit dem Immunstimulans Levamisol (50 mg an drei hintereinanderfolgenden Wochentagen) begonnen. Nach drei Monaten zeigte sich keine Besserung der klinischen Befunde, weshalb die Levamisoltherapie Ende Februar 1977 abgesetzt wurde.

Vom März 1977 bis Juli 1979 war der Patient mehrfach auf der Ambulanz des Dr. von Hauner'schen Kinderspitals wegen Infektionen in Behandlung. Zunächst entwickelte sich ein Abszeß im Bereich des Knies, der erst nach mehrmaliger Inzision und Drainage sowie antibiotischer Abschirmung mit Flucloxacillin abheilte. Daraufhin entwickelte sich eine Pneumonie, die unter Therapie mit Cefalexin residuenfrei ausheilte. Zwei weitere Pneumonien, die gut auf Erythromycin ansprachen, sowie ein Harnwegsinfekt-Rezidiv (Proteus), das wiederum mit Cotrimoxazol therapiert wurde, folgten. Zwischenzeitlich wurde eine Dauertherapie der Candidiasis mit Econazol (damals Testpräparat) aufgenommen.

Im Juni 1979 entwickelte sich nach einer Schnittverletzung eine Daumenphlegmone, die auf der chirurgischen Ambulanz mittels Inzision, Drainage und Antibiotika (Cefalexin) behandelt wurde.

Die funktionsszintigraphische Untersuchung der Nieren ergab rechtsseitig eine etwas verkleinerte Niere, die jedoch größenbezogen einen adäquaten Anteil zur tubulären Gesamtfunktion beisteuerte.

Im November 1979 erfolgte die Einweisung des Patienten mit Verdacht auf Hydatidentorsion und Varikozele auf die Kinderchirurgische Abteilung des Dr. von Hauner'schen Kinderspitals. Nach der Resektion der Hydatide fiel im Verlauf der nächsten Wochen und Monate bei ambulanter Kontrolle eine persistierende Schwellung des Hoden- und Nebenhodenbereiches auf.

Der Patient wurde deshalb im Juli 1980 wiederum auf die Kinderchirurgische Abteilung aufgenommen, wo die operative Revision einen tumorverdächtigen Hoden- und Nebenhodenbefund ergab. Man entschloß sich damals zur einseitigen Orchidektomie, wobei postoperativ eine schlechte Heilungstendenz zu verzeichnen war. Die histologische Untersuchung des exstirpierten Gewebes ergab den Befund einer abszedierenden Epididymitis, Orchitis und Periorchitis. Im Rahmen dieses stationären Aufenthaltes wurde auch ein dermatologisches Konsil durchgeführt, wobei eine Akne vulgaris, ein Typus neurodermiticus und eine Onychomykose mit Onychogrypose (Abb. 1, 2) diagnostiziert wurden.

Im Zeitraum von Juni 1981 bis März 1982 war der Patient wiederum mehrmals wegen Abszessen an Hals und Ellenbogen und eines Harnwegsinfekt-Rezidives in ambulanter Behandlung im Dr. von Hauner'schen Kinderspital. Sowohl bei den Abszessen als auch beim Harnwegsinfekt waren die Erreger Staph. aureus. Die Behandlung erfolgte ebenfalls mit Inzision und Drainage sowie antibiotischer Behandlung mit Cefalexin.

In dieser Zeit fiel auch eine Vergrößerung der Gesichtszüge ("coarse face") - insbesondere ein ausgeprägt breiter Nasenrücken - auf, und die endgültige Diagnose "Buckley-Syndrom" wurde gestellt (Abb. 1).

Im Rahmen eines nach dem letzten Harnwegsinfekt durchgeführten Ausscheidungsurogrammes wurde rechtsseitig eine Obstruktion des extrarenalen Nierenbeckens bemerkt. Nach weiteren Untersuchungen (u.a. auch Computertomographie) wurde als Ursache der Obstruktion eine Nephrolithiasis

diagnostiziert. Die an der urologischen Abteilung des Klinikums Großhadern durchgeführte Pyelolithotomie und Nephrotomie ergab einen Magnesium-Ammonium-Phosphatsteine (Infektstein).

Im postoperativen Verlauf entwickelte sich nach Monaten ein ausgedehnter retroperitonealer Abszeß rechts, der am 02.05.1983 nach Wiedereinweisung des Patienten auf die urologische Abteilung des Klinikums Großhadern eine rechtsseitige Nephrektomie und Abszeßausträumung erforderlich machte. Als Erreger wurde Staph. aureus aus dem Abszeßmaterial isoliert.

Der postoperative Verlauf wurde trotz antibiotischer Abschirmung mit Lamoxactam, Piperacillin und Dicloxacillin durch einen Bauchwandabszeß, eine eitrige Pyelonephritis der linken Niere und eine Endokarditis kompliziert, so daß die Gesamtdauer dieses stationären Aufenthaltes mehr als 2 1/2 Monate betrug. Dabei wurde wiederum eine immunologische Diagnostik durchgeführt, die eine Lymphopenie von 17 % und eine Eosinophilie von 32 % sowie einen Serum-IgE-Wert von 25 000 IU/ml ergab. Die Differenzierung der T-Lymphozyten zeigte normale Relationen für Helferzellen und Suppressorzellen. Der Anteil der B-Lymphozyten lag ebenso wie die NKC (natürliche Killerzell-Aktivität oder natürliche Zytotoxizität) im Normalbereich.

Bei einer routinemäßigen ambulanten Kontrolle im Oktober 1983 klagte der Patient leider bereits wieder über intermittierende Flankenschmerzen links. Allerdings zeigten die Hautmanifestationen seiner Erkrankung den geringsten Aktivitätsgrad seit 1971. Die Nagelmykose ist abgeheilt, Furunkel und Akne sind stark zurückgebildet und die Mundschleimhaut zeigt keine Zeichen von Candidiasis mehr. Größen- und Gewichtsentwicklung liegen in der Altersnorm. Die letzten Laborwerte ergaben einen Rückgang der Eosinophilen auf 5 %, die Komplementfaktoren C₃ und C₄ waren normal und das Serum-IgE lag bei 14 000 IU/ml.

Die Weiterführung der Infektionsprophylaxe mit Cefalexin und Ketoconazol wurde dem Patienten angeraten.

Die wesentlichsten Punkte des Krankheitsverlaufes sind in Übersichtsform in der Abbildung 3 dargestellt.

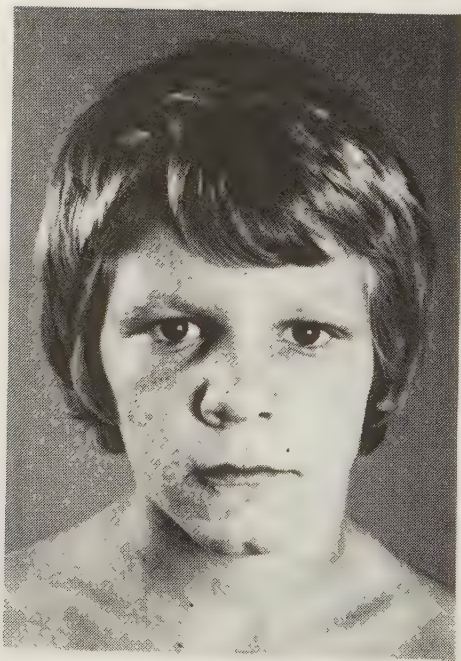


Abb. 1: "coarse face" bei HIES



Abb. 2: Onychomykose und Onychogrypose bei HIES

5. KLINIK

Der Schwangerschafts- und Geburtsverlauf war bei allen dargestellten Fällen komplikationslos.

Der Beginn der Erkrankung wird von vielen Autoren nicht exakt angegeben. Er liegt häufig innerhalb der ersten Lebenswochen bzw. -monate, spätestens jedoch im frühen Kindesalter.

Als Erstsymptom tritt immer eines der beiden Hauptsymptome - Infektionen und Ekzem - auf. Die Häufigkeitsverteilung ist der Abb. 4 zu entnehmen.

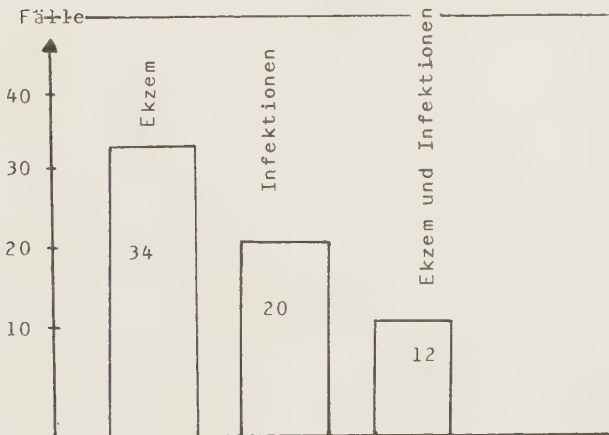


Abb. 4: Erstmanifestationen bei 66 Fällen von HIES

Eine eindeutige Bevorzugung eines Geschlechts ist nicht zu erkennen. Von 140 Fällen mit Angaben zum Geschlecht sind 66 weibliche und 74 männliche Patienten.

Die geographische Verteilung der 146 HIES-Fälle ist aus Tabelle III ersichtlich.

Tab. III: Geographische Verteilung von 146 HIES-Fällen

USA	95	Spanien	2
Kanada	2	Belgien	2
Japan	2	Schweiz	2
Frankreich	23	Griechenland	1
Italien	7	England	1
Deutschland	4	Nordirland	1
Holland	4		

Rote Haare - anfangs von DAVIS et al. (30) als Bestandteil des Syndroms betrachtet - wurden lediglich bei zehn von 146 Fällen beobachtet.

5.1. Infektionen

Bakterielle Infektionen

Rezidivierende bakterielle Infektionen sind eines der beiden führenden Symptome des HIES. Wie bereits erwähnt, beginnen sie in der Regel in den ersten Wochen bzw. Monaten des Lebens, wobei zuerst Infektionen der Haut oder der Lunge auftreten. Die Infektionslokalisation bei 138 der 146 erfaßten Fälle zeigt Tabelle IV.

Besonders häufig sind dabei oberflächliche Infektionen der Haut (Abszesse, Furunkel, Pyodermien), Pneumonien und Infektionen im HNO-Bereich. Erwähnenswert ist, daß insbesondere die Infektionen der Lunge zu einem komplizierten Verlauf neigen. In 51 Fällen entwickelten sich Lungenabszesse bzw. Pneumatozelen, die wegen häufiger bakterieller Superinfektion in 21 Fällen einer Lobektomie und in drei Fällen einer Pneumonektomie bedurften.

Relativ selten sind dagegen viszerale Infektionen, Infektionen der Knochen, Gelenke und des Gehirnes einschließlich seiner Hüllen zu verzeichnen. Leberabszesse fanden sich in drei Fällen (Patient 58, 91, 146), renale und perirenale Abszesse in vier Fällen (Patient 3, 39, 50, 54), wobei in einem Fall (Patient 50) eine Nephrektomie erforderlich wurde. Nur in fünf Fällen wurde ein septischer Krankheitsverlauf beobachtet.

Die von DAVIS et al. (30) als typisch bezeichneten "kalten Abszesse" wurden lediglich in 38 von 116 Fällen beobachtet.

Typischer Erreger dieser bakteriellen Infektionen ist *Staphylococcus aureus*. Wie in Tabelle V zu sehen, werden jedoch auch zahlreiche andere grampositive und gramnegative Keime gefunden.

Tab. IV: Infektionslokalisation bei 138 Patienten mit
Hyperimmunglobulin E-Syndrom

HAUT	-Abszesse/Furunkel/Pyodermie	131
	-tiefe Gewebsentzündung (Cellulitis)	16
LUNGE	-Pneumonie	105
	-Pneumatozele/Abszeß	51
	-Pleuraempyem	17
HNO	-Otitis media	61
	-Otitis externa	13
	-Mastoiditis	6
	-Parotitis (bakterielle)	1
	-Sinusitiden	20
	-Tonsillitis	17
	-Stomatitis/Gingivitis	49
	-extreme Karies	6
	-Lymphadenitis	24
AUGEN	-Konjunktivitis/Kornealulcera	23
KNOCHEN/GELENKE	-Arthritis	6
	-Osteomyelitis	8
VISZERAL	-Leberabszeß	3
	-sonstige abdominale Abszesse	7
	-Peritonitis	5
	-renaler/perinaler Abszeß	4
ZNS	-Meningoenzephalitis	2
BLUT	-Sepsis	5

Tab. V: Erreger bakterieller und mykotischer Infektionen
bei 136 Patienten mit Hyperimmunglobulin E-Syndrom

<u>Bakterien:</u>	Staphylococcus aureus	129
	Streptokokken Gruppe A	19
	andere Streptokokken	4
	Hämophilus influenzae	15
	Pseudomonas aeruginosa	9
	Proteus mirabilis	5
	Escherichia coli	3
	Klebsiella	2
	Pneumokokken	8
	Gonokokken	1
	gramnegative Mischinfektionen	5
<u>Pilze:</u>	Candida albicans	57
	Aspergillus-Arten	8
	Cryptococcus neoformans	2
	Trichophyton-Arten	1

Mykotische Infektionen

Mykotische Infektionen werden beim Großteil der Patienten durch *Candida albicans* verursacht. Sie verlaufen in der Regel als mucocutane Candidiasis und gehen häufig mit schweren destruktiven Nagelveränderungen einher. Bei einem Patienten wurde ein *Candida*-Granulom im vorderen Mediastinum gefunden.

Aspergillus-Infektionen der Lunge und der Haut wurden bei acht Patienten beobachtet, davon entwickelte ein Patient ein Aspergillom, das nach Lobektomie histologisch diagnostiziert wurde.

Eine zerebrale Kryptokokkose wurde bei zwei Patienten (Fall-Nummer 79, 124) beobachtet.

Ob die Pilzinfektionen primärer Natur sind (T-Zell-Defekt) oder ob sie sekundär durch die Behandlung der bakteriellen Infektionen mit Antibiotika und/oder durch die Ekzemtherapie mit lokalen und systemischen Steroiden bedingt sind, bleibt ungewiß (27, 28, 43, 96).

Sonstige Infektionen

Virale Infektionen verliefen bei den Patienten mit HIES nicht schwerer oder häufiger mit Komplikationen, als dies bei Gesunden der Fall ist (16, 104). Dasselbe gilt für Impfungen mit bakteriellen oder viralen Lebendimpfstoffen (104).

KOMIYAMA et al. (65) beschrieben einen Fall von HIES, der im Verlauf einer Maserninfektion eine Masernpneumonie entwickelte (Patient 47). BUSINCO et al. (19) berichteten von einer sechsjährigen Patientin mit Keratitis herpetica (Patient 107) und GOLDMAN et al. (45) beobachteten einen Herpes labialis bei einer 19-jährigen Patientin mit einer Variante des HIES (V 1).

Nur bei einem Patienten (Patient 80) wurde eine Protozoeninfektion (Lambliasis) beobachtet. Ob diese Lambliasis mit der tödlich verlaufenden Gastroenteritis dieses Patienten in Zusammenhang stand, geht aus der Arbeit (27) nicht hervor.

5.2. Dermatologische Befunde

Ekzem

Das Ekzem stellt in 34 von 66 Fällen die Erstmanifestation des HIES dar (siehe Abb. 4). Neben der ausgeprägten Infektionsneigung ist es das klinische Leitsymptom dieser Erkrankung. Der Beginn liegt ebenso wie bei den Infektionen in den ersten Lebensmonaten, spätestens jedoch im frühen Kindesalter. Lediglich in fünf von 144 ausgewerteten Fällen war kein Ekzem nachweisbar.

Hinsichtlich der Klassifikation dieses Ekzems herrschen unter den Autoren große Meinungsverschiedenheiten. Sind die einen der Meinung, daß es sich wegen der Lokalisation und des schubweisen Auftretens um ein typisches atopisches Ekzem (endogenes Ekzem, Neurodermitis constitutionalis) handelt (27, 48, 75), so stehen andere Autoren auf dem Standpunkt, daß sich das Ekzem der HIES-Patienten aufgrund seiner atypischen Lokalisation eindeutig vom atopischen Ekzem unterscheiden läßt (10, 12, 14, 24). REBORA et al. sind dagegen der Ansicht, daß die Hautveränderungen eher pustulös als ekzematös zu bezeichnen sind und deshalb wesentlich mehr an eine schwer verlaufende Akne vulgaris als an eine ekzematöse Dermatitis erinnern (82).

Nach Analyse der in der Literatur meist recht spärlich geschilderten Hautsymptomatik liegt der Schluß nahe, daß die ekzematösen Veränderungen bis zum Kleinkindesalter durchaus dem Bild eines atopischen Ekzems entsprechen. Die frühexsudative Phase des atopischen Ekzems (ca. bis zum fünften Lebensjahr) zeigt in der Regel eine Beschränkung der Hautveränderungen auf Gesicht und behaarten Kopf, was ja auch bei den HIES-Patienten dieses Alters häufig beobachtet wurde. Ältere Kinder und Erwachsene mit HIES zeigen allerdings oft Abweichungen vom typischen atopischen Ekzem der spätexsudativen Phase.

Während die morphologischen Befunde (ekzematös, lichenifiziert, pruriginös) durchaus mit der Diagnose eines endogenen Ekzems vereinbar wären, sind die Effloreszenzen bei älteren HIES-Patienten weiterhin meist auf Kopf, Nacken und Oberkörper beschränkt, während die Prädispositionsstellen des atopischen Ekzems der spätexsudativen Phase die Beugeseiten der Extremitäten - hier insbesondere die Gelenkbeugen - und der Körperstamm sind.

Einigkeit herrscht unter den Autoren allerdings darin, daß die ekzematösen Hautveränderungen sowohl auf Antihistaminika als auch auf lokale und systemische Steroide außerordentlich schlecht ansprechen.

Hautinfektionen

Auf die infektiös bedingten Hautveränderungen wurde bereits in Kapitel 5.1. eingegangen.

5.3. Knochen- und Gelenkveränderungen

Knochen- und Gelenkveränderungen spielen beim HIES sicher keine dominierende Rolle. Bei einigen Patienten wurden jedoch pathologische Befunde an diesen Organen gefunden, die nachfolgend dargestellt werden sollen.

Osteoporose

Bei neun Patienten von DÄUMLING et al. (27) und einem Patienten von HUU TRUNG et al. (56) fanden sich osteoporotische Veränderungen der Wirbelkörper, die in einem Fall zur Kompressionsfraktur eines Wirbelkörpers führten (27, 40). An den Extremitäten fanden sich Demineralisationszonen vorwiegend im Bereich der Ep- und Metaphysen, während die Diaphysen unauffällig waren (27).

LALLEMAND et al. betonen, daß dieser Röntgenbefund gro-

Be Ähnlichkeit mit dem Bild einer idiopathischen juvenilen Osteoporose hat (40). Der Phosphor- und Calciumstoffwechsel scheint nicht gestört zu sein (40). Die Pathogenese dieser Knochenveränderungen bleibt somit bislang ungeklärt.

Osteomyelitis, bakterielle Arthritis

Wie bereits in Kapitel 5.1. erwähnt, sind Knochen und Gelenke beim HIES relativ selten Manifestationsort bakterieller Infektionen. Bei acht Patienten wurden Osteomyelitiden, bei sieben Patienten bakterielle Arthritiden gefunden, wobei die Erreger mit denen der Haut- und Lungeninfektionen identisch waren. In einem Fall (Patient 109) wurde eine Spondylitis tuberculosa beschrieben, die sich im Anschluß an eine Hilus- und Miliartuberkulose entwickelte.

Schädelmißbildungen

Drei Fälle von Kraniosynostose bei HIES wurden von SMITHWICK et al. (92), ein weiterer von DÄUMLING et al. (27) beschrieben. SMITHWICK glaubt, daß Schädelmißbildungen - ebenso wie mit anderen Immundefizienz-Syndromen (z.B. Adenosindesaminase-Mangel) - auch mit dem HIES assoziiert sind.

FANCONI et al. beschreiben ein Kind mit HIES, bei dem ein Skaphozephalus beobachtet wurde (35).

Sonstige Befunde

Bei einem der Patienten von DAVIS et al. (Patient 2) fielen hyperextensible Gelenke auf, weshalb die Autoren annahmen, daß dieses Symptom Bestandteil des "Job-Syndroms" bzw. HIES sei (30). Bei keinem weiteren Fall von HIES konnte dieser Befund bestätigt werden.

DONABEDIAN und GALLIN (34) beschrieben einen Patienten mit HIES (Patient 132) sowie einen Patienten mit einer Variante des HIES (Patient V 19), die beide an einer seronegativen Polyarthrititis mit asymmetrischem Befallsmuster und Bevorzugung der Fingergrundgelenke litten. Das Gelenkpunktat war steril und wies eine Vermehrung der neutrophilen Granulozyten auf. Die Polyarthrititis sprach sehr gut auf Acetylsalicylsäure und Indometacin an.

FRIEDENBERG et al. (39) fanden bei einem 29-jährigen Patienten (Patient 65) eine bilaterale Osteochondrose der proximalen Tibiaepiphysen.

BRESTEL et al. (9) beschrieben ein neunjähriges Mädchen (Patient 110), das an Osteogenesis imperfecta tarda und HIES litt. Da bei der Patientin ein quantitativer und qualitativer T-Zell-Defekt gefunden wurde, vermuten die Autoren, daß sowohl dem HIES als auch den Knochenläsionen der Osteogenesis imperfecta tarda dieser T-Zell-Defekt als gemeinsamer Pathomechanismus zugrunde liegt.

5.4. Gesichtsdysmorphie

Eine Vergrößerung der Gesichtszüge (sogenannte "coarse facial features") wurde bei 50 von 107 untersuchten Patienten gefunden (siehe Abb. 1). Auffälligstes Merkmal ist dabei eine plump gestaltete Nase mit Verbreiterung des Nasenrückens (bei Negern schwierig zu diagnostizieren!) sowie eine Dysproportionierung der Wangen- und Mundpartie (34). Außerdem werden noch eine Makrostomie und Prominenz des Kinnes (21) sowie eine Prognathie und schlecht modellierte Ohrmuscheln beschrieben (27). Der Gesichtsausdruck der Patienten zeigt größere Ähnlichkeit untereinander als mit gesunden Familienangehörigen (27). Diese charakteristischen Gesichtszüge bestehen gewöhnlich bereits in der frühen Kindheit (21).

5.5. Wachstumsretardierung

Eine Wachstumsretardierung wurde bei 38 von 110 Fällen beobachtet, wobei die meisten Autoren keine Angaben über das Ausmaß der Wachstumsverminderung machten.

FRIEDENBERG et al. vertreten die Meinung, daß diese Wachstumsretardierung in erster Linie durch die chronischen Infektionen seit frühester Kindheit zu erklären ist (39).

5.6. Malignome und sonstige assoziierte Krankheiten

Malignome

Malignome entwickelten sich bislang nur bei einem Patienten mit HIES und bei einer Patientin mit einer Variante des HIES. Somit scheint die Inzidenz für Malignome beim HIES niedriger zu liegen als bei zahlreichen anderen Immundefizienz-Syndromen (z.B. beim Wiskott-Aldrich-Syndrom ca. bei 15 % der Fälle, bei allen Immundefizienz-Syndromen zusammen im Schnitt in 4 % der Fälle Malignomentstehung (2)).

BUCKLEY et al. (10, 11, 12, 13, 18) beschrieben einen Patienten, der im Alter von 19 Jahren einen Morbus Hodgkin (histologischer Typ unbekannt) entwickelte. BALE et al. (5) beobachteten bei einer Patientin (Patient V 7) die Entstehung eines histiozytären Lymphoms des Gehirnes, das im Finalstadium diffus in beide Lungen metastasierte. Die Patientin verstarb im Alter von zehn Jahren.

Trotz dieser geringen Malignomrate sollte der Forderung von SPECTOR et al., daß alle Patienten mit primären und sekundären Immundefizienzen engmaschig auf die Entstehung von Malignomen (insbesondere Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome, lymphatische Leukämien und Magen-Karzinome) untersucht werden müssen (95), Rechnung getragen werden.

Sonstige assoziierte Krankheiten

SCHOPFER et al. (91) schilderten einen männlichen Patienten mit HIES, bei dem im Alter von 15 Jahren ein systemischer Lupus erythematosus diagnostiziert wurde (Patient 124). Dabei wurde für beide Erkrankungen ein gemeinsamer Pathomechanismus (T-Zell-Defekt) vermutet.

DONABEDIAN und GALLIN (34) berichteten von zwei Fällen (Patient 132 und V 19) mit seronegativer asymmetrischer Polyarthritits, die sich insbesondere an den Fingergrundgelenken manifestierte.

DAVIS et al. (30) entdeckten bei einer ihrer beiden Patientinnen mit "Job-Syndrom" (Patient 2) ein kongenitales Herzvitium.

Multiple Hämangiome und eine progrediente Lungenfibrose beschrieben FRIEDENBERG et al. (39) bei einem 29-jährigen Mann mit HIES.

BRESTEL et al. (9) schilderten einen Fall von HIES in Kombination mit Osteogenesis imperfecta tarda (Patient 110, siehe Kapitel 5.3.).

Über eine Patientin mit Peritonealtuberkulose (Patient 39) berichteten VINIAKER et al. (102). Ein weiterer Fall (Patient 109) mit tuberkulösen Manifestationen (Hilus-Tbc, Miliar-Tbc, Spondylitis tuberculosa) wurde von HANEKA et al. (48) beobachtet.

VANHEULE et al. (100) berichteten über eine siebenjährige HIES-Patientin mit Sprue (Patient 34).

5.7. Allergische Manifestationen

Neben dem bereits in Kapitel 5.2. beschriebenen Ekzem, das nicht eindeutig als atopisches Ekzem eingestuft werden kann, sind andere allergische Manifestationen trotz der zum Teil sehr hohen Serum-IgE-Werte relativ selten (10, 34).

Bei für diese Fragestellung verwertbaren 119 Fällen von HIES fanden sich 12 Patienten mit Asthma bronchiale, sechs Patienten mit Urtikaria, drei Patienten mit Quincke-Ödem (Patient 39, 78, 81), je zwei Patienten mit Rhinitis allergica (Patient 40, 66), Hausstauballergie (Patient 46, 109) und Gräserallergie (Patient 46, 98), fünf Patienten mit Kuhmilch-Protein-Intoleranz (Patient 76, 77, 78, 80, 86), zwei Patienten mit nicht näher bezeichneter Nahrungsmittelallergie (Patient 40, 66) sowie eine Patientin mit nicht exakt beschriebener Atopie (Patient 31).

6. HÄMATOLOGIE

Die hämatologischen Befunde bei Patienten mit HIES sind relativ unspezifisch. Eine Ausnahme bildet dabei allerdings eine doch ziemlich konstant zu beobachtende Vermehrung der Eosinophilen im peripheren Blut (und in den meisten Geweben), die bei 86 von 108 auswertbaren Patienten vorhanden war und in Extremfällen 40 bis 50 % der Gesamtleukozyten ausmachte. Die Tabelle VI zeigt eine Übersicht über die wichtigsten Blutbefunde. Die Leukozytenzahlen variieren beträchtlich mit dem Aktivitätsgrad der Entzündungen.

Bemerkenswert ist außerdem eine häufig registrierte hypochrome mikrozytäre Anämie bei Patienten mit HIES, die aufgrund der chronischen Infektionen als Infektanämie gewertet werden muß.

Tab. VI: Blutbild bei Patienten mit HIES (siehe Text)

	Leukozyten	Neutrophile	Lymphozyten	Eosinophile
n	32	21	57	10
↑	16	8	3	<u>86</u>
↓	1	4	11	3
n/↑	24	21	1	9
n/↓	-	3	3	-
SUMME	73	56	75	108

7. IMMUNOLOGIE

7.1. T-Zell-Immunität

T-Lymphozyten

Bei 46 von 65 untersuchten Patienten fand sich ein normaler Anteil der T-Lymphozyten an der Gesamtlymphozytenzahl im peripheren Blut, bei 19 Patienten war dieser Anteil vermindert. Die weitere Differenzierung der T-Lymphozyten in ihre "subsets" führten KATONA et al. (63), GEHA et al. (42) und SODERBERG-WARNER et al. (94) mittels monoklonaler Antikörper durch. Dabei fand sich bei der Mehrheit der untersuchten Fälle (Patient 96, 97, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 122) ein verminderter Anteil der T-Suppressorzellen ($T8^+$, $OKT8^+$), während der Anteil der T-Helferzellen ($T4^+$, $OKT4^+$) dem von gesunden Kontrollpersonen entsprach (Ausnahme: die Patienten von KRAEMER et al. und der in Kapitel 4.2. geschilderte Patient der Universitäts- Kinderklinik München wiesen normale Relationen von T-Helferzellen- und T-Supressorzellen auf). Daraus ergibt sich eine Verschiebung des Quotienten $T4^+/T8^+$ zugunsten der T-Helferzellen, was für die Pathogenese dieser Erkrankung eine bedeutende Rolle spielen könnte (siehe Kapitel 11).

Lymphozytentransformation

Die Prüfung der Lymphozytentransformierbarkeit in vitro durch Mitogene und Antigene ergab die in Tabelle VII dargestellten Ergebnisse.

Besonders auffällig ist dabei die in 19 von 32 Fällen fehlende oder verminderte Reaktion auf Stimulation mit Candida-Antigen, was die Ergebnisse von BUCKLEY (10, 12) und DONABEDIAN et al. (34) bestätigt.

Tab. VII: Lymphozytentransformationstest bei Patienten mit HIES

Reaktion	M i t o g e n e			A n t i g e n e	
	PHA	ConA	PWM	Candida	Tetanus
n	60	33	31	13	8
↑	-	1	-	-	-
↓	14	6	13	<u>8</u>	1
↓/o	-	-	-	<u>1</u>	-
0	2	-	-	<u>10</u>	-
SUMME	76	40	44	32	9

Reaktion der HIES-Patienten bezogen auf Vergleichswerte gesunder Kontrollpersonen

Gemischte Lymphozytenkultur

Die gemischte Lymphozytenkultur wurde bei 19 Patienten mit HIES untersucht und ergab hinsichtlich Stimulationsumfang und Stimulierbarkeit bei 17 Patienten Normalbefunde, bei einem Patienten variable und bei einem Patienten konstant negative Befunde.

Hauttests

Hauttests wurden mit einer nahezu unübersehbaren Anzahl von Antigenen durchgeführt. In der tabellarischen Zusammenfassung der Befunde in Kapitel 4.1. wurde deshalb nur der Trend mit besonderer Berücksichtigung des Verhaltens gegenüber Candida-Antigen dargestellt.

Bei der Sofortreaktion ergaben sich bei 52 untersuchten Patienten 29 positive und 23 negative Befunde. Die Spätreaktion zeigte dagegen bei 64 untersuchten Patienten lediglich 26 positive, aber 38 negative Befunde, wobei insbesondere gegenüber Candida-Antigen häufig eine fehlende Immunantwort zu verzeichnen war.

Dieses Ergebnis bestätigt in der Tendenz die Untersuchungen von DÄUMLING et al. (27), BUCKLEY et al. (10, 12) und DONABEDIAN et al. (34), die an wesentlich geringeren Patientenzahlen durchgeführt wurden.

Migrations-Inhibitions-Faktor

In vier Fällen (Patient 4, 5, 31, 47) wurde eine Verminderung des von Lymphozyten gebildeten und die Migration der Makrophagen hemmenden MIF berichtet.

7.2. B-Zell-Immunität

B-Lymphozyten

Die Bestimmung der B-Lymphozyten im peripheren Blut erfolgte in 43 Fällen und ergab bei 38 Patienten Normalwerte, bei vier Patienten grenzwertig erniedrigte und bei einem Patienten (Nr. 110) eindeutig erniedrigte Werte.

Immunglobuline

Die Tabelle VIII zeigt die Serumkonzentrationen der Immunglobuline bei Patienten mit HIES.

In Abhängigkeit von der Aktivität der Infektionen war eine variable Erhöhung der Serum-IgG- und Serum-IgM-Werte zu beobachten. Bei einem Patienten (Nr. 107) war kein IgM nachweisbar.

Alle Patienten zeigten eine exzessive Erhöhung des Serum-IgE mit Werten von 2 000 bis nahezu 50 000 IU/ml.

Desweiteren fiel bei 25 von 58 untersuchten Fällen eine Erhöhung der Serum-IgD-Werte auf.

Insgesamt sieben Autoren (7, 9, 35, 42, 57, 89, 91) führten eine Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper-Aktivität gegen Staphylococcus aureus durch. Dabei ergaben sich bei allen 31 untersuchten Patienten Werte, die weit über den Normalwerten ($< 10\%$ des Gesamt-IgE) gesunder Kontrollpersonen oder anderer Patienten mit Erkrankungen, die ebenfalls mit hohen IgE-Werten und Staphylokokkeninfektionen einhergehen (z.B. superinfizierte atopische Dermatitis, andere Immundefizienz-Syndrome), lagen.

Lediglich bei den Patienten von DONABEDIAN und GALLIN (Patient 127 bis 139) wurden Bestimmungen der spezifischen IgE-Antikörper-Aktivität gegen Candida albicans durch BERGER et al. (7) durchgeführt. Bei allen 13 untersuchten Fällen fanden sich gegenüber der Norm erhöhte Werte.

Anamnestic Antikörperantwort

Nach Boosterimpfungen (meist Tetanus oder Diphtherie) zeigten von 47 Patienten mit HIES lediglich 25 eine anamnestic Antikörperantwort (IgG), während bei 22 Patienten der Anstieg des Antikörpertiters vermindert war oder ausblieb. Bemerkenswert ist, daß 20 dieser 22 Patienten von BUCKLEY et al. (12) stammen.

Tab. VIII: Serumkonzentrationen der Immunglobuline bei Patienten mit HIES

Konz.	IgG	IgM	IgA	IgD	IgE
n	72	65	79	32	
↑	26	10	13	<u>25</u>	<u>146</u>
↓	-	-	2	1	
n/↑	9	2	3	-	
n/↓	-	1	1	-	
SUMME	108	78	98	58	146

Isoagglutinine

Die Titer der Isoagglutinine des ABO-Systems waren in 53 von 54 untersuchten Patienten im Normbereich und lediglich bei einem Patienten (Patient 77) erniedrigt.

Antistaphylolysin

Der Antistaphylolysintiter war bei drei von neun untersuchten Patienten trotz rezidivierender Staphylokokkeninfektionen pathologisch niedrig (Patient 5, 44, 107).

7.3. Unspezifische Abwehrfunktionen

Eine Übersicht über die Resultate der Untersuchungen verschiedener Parameter der unspezifischen Abwehr bei Patienten mit HIES zeigt Tabelle IX.

Tab. IX: Unspezifische Abwehrfunktionen bei Patienten mit HIES

	Chemo- taxis	Phago- zytose	Bakteri- zidie	NBT- Test	CH 50	C ₃ , C ₄
n	22	61	73	78	53	45
↑	-	-	-	-	4	3
↓	<u>54</u>	2	2	-	-	1
n/↑	-	-	-	2	1	-
n/↓	25	-	1	-	-	-
SUMME	101	63	76	80	57	49

Phagozytosefähigkeit und Bakterizidie der neutrophilen Granulozyten zeigten mit Ausnahme von je zwei Patienten (Nr. 62, 63, 108) normale Werte.

Die Fähigkeit zur Reduktion von Nitroblau-Tetrazolium (NBT-Test) war in keinem Fall vermindert. Untersuchungen des Serumkomplements (C₃, C₄, CH₅₀) zeigten außer in einem Fall (Verminderung von C₃, C₄ bei Patient 63) keine Auffälligkeiten.

Die Spontanmigration der Granulozyten war in nahezu allen untersuchten Fällen normal, eine verminderte Migration wiesen lediglich die Patienten von FOSTER et al. (Patient 54), CLARK et al. (Patient 25) und VAN EPPS et al. (Pa-

tient 125) auf.

Die Störung der in vitro-Chemotaxis der neutrophilen Granulozyten (und in manchen Fällen auch der Monozyten) bei der Mehrzahl der Patienten mit HIES ist neben der exzessiven IgE-Erhöhung und der Eosinophilie der auffälligste Laborbefund dieser Erkrankung. Das Bestreben vieler Untersucher war, diesen Chemotaxisdefekt genauer zu definieren, was zur Folge hatte, daß heute eine Vielzahl, zum Teil sehr widersprüchlicher Befunde vorliegt.

Die meisten Untersucher sind der Auffassung, daß es sich bei dem Chemotaxisdefekt der Granulozyten um einen zellulären Defekt handelt, da die Chemotaxiswerte der HIES-Granulozyten auch nach Waschen und Inkubation mit Serum von gesunden Kontrollpersonen keine Zunahme zeigten (25, 29, 51, 52, 60). Demgegenüber beschrieben GAHR et al. eine Zunahme der Chemotaxis von HIES-Granulozyten in Seren gesunder Kontrollpersonen (40), was ein Hinweis auf eine humorale Störung sein könnte. Diese Theorie stützen auch die Ergebnisse von PASLIN et al., die bei Granulozyten gesunder Kontrollpersonen nach Inkubation mit Serum von HIES-Patienten eine Reduzierung der Chemotaxiswerte fanden (75). Die Mehrheit der Untersucher konnte diesen Befund von PASLIN et al. jedoch nicht bestätigen (52, 53, 58). HILL et al. fanden ebenfalls, daß der Chemotaxisdefekt der Granulozyten von HIES-Patienten im Serum gesunder Kontrollpersonen nicht reversibel war, bemerkten jedoch, daß sich die Chemotaxiswerte nach 12- bis 24-stündiger Inkubation im patienteneigenen Serum bei Raumtemperatur normalisierten. Sie vermuteten deshalb einen zellgebundenen oder intrazellulären Inhibitor der Chemotaxis mit kurzer Halbwertszeit (28, 52). Bei qualitativen und quantitativen Untersuchungen der Chemotaxisfaktoren fanden sich in den Seren der Patienten mit HIES Normalwerte (25, 59). FRIEDENBERG et al. (39) und DONABEDIAN et al. (33) konnten einen Seruminhibitor der Granulozyten-Chemotaxis nachweisen, der ein Molekulargewicht von 61 000 besitzt, bis 56° C thermostabil ist und vermutlich von Monozyten produziert wird (33). QUIE (79), SNYDERMAN et al. (93) und TONNEL et al. (98) zeigten,

daß nicht nur die Granulozyten, sondern auch die Monozyten ihrer Patienten mit HIES einen Defekt der Chemotaxis aufweisen. SNYDERMAN et al. fanden bei sieben von acht untersuchten Patienten einen Seruminhibitor der Monozytenchemotaxis (93). Desweiteren wurden Untersuchungen über die Korrelation zwischen dem Ausmaß des Chemotaxisdefektes und der Höhe des Serum-IgE bzw. der Schwere der bakteriellen Infektionen angestellt. Dabei zeigte sich weder mit der Höhe der IgE-Werte (72, 73) noch mit dem Schweregrad der Infektionen (70, 89, 94, 98) eine Korrelation.

Außerdem wurden vergleichende Untersuchungen der in vitro- und in vivo (skin-window-Test nach Rebuck) -Chemotaxis angestellt. Bei einem Patienten von PASLIN et al. (75) zeigte sich in vivo eine ungestörte Chemotaxis, während der Chemotaxiswert in vitro stark erniedrigt war. Bei einem Patienten von WESTON et al. (106) wurde der gegenteilige Befund erhoben.

JEUNE et al. weisen darauf hin, daß die Aussagekraft der in vivo-Chemotaxiswerte sehr gering ist, da der Einfluß anderer Faktoren (wie z.B. Durchblutung, Gefäßpermeabilität) bei dieser Methode nicht ausgeschaltet werden kann (60). Auch scheint die Reproduzierbarkeit der Bestimmung der in vitro-Chemotaxis nicht in allen Labors sehr gut zu sein. Es müssen deshalb bei allen Patienten mit schweren rezidivierenden Infektionen über einen mehrmonatigen Zeitraum - auch bei anfänglichen Normalbefunden - Bestimmungen der Chemotaxis durchgeführt werden (34).

In Kapitel 11 werden die verschiedenen Theorien über die Pathogenese dieses Chemotaxisdefektes diskutiert.

8. THERAPIEVERSUCHE

8.1. Symptomatische Therapie

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt, da die Pathogenese des HIES noch längst nicht hinreichend geklärt ist, steht die symptomatische Therapie bei der Behandlung dieser Erkrankung noch im Vordergrund.

Bei allen Patienten mit HIES wurde eine systemische Antibiotikatherapie durchgeführt. Allerdings wurde in vielen Fällen eine Therapieresistenz gegenüber zahlreichen Antibiotika festgestellt. Es ist deshalb in jedem Fall die Erstellung eines Antibiogrammes und die Verwendung des Antibiotikums mit dem für den betreffenden Keim geeignetsten Spektrum zu fordern.

Abszesse der Haut und der inneren Organe müssen inzidiert und drainiert werden. In Extremfällen wurden bei einzelnen Patienten bis zu 50 solcher Abszeßdrainagen durchgeführt. Wegen Lungenabszessen oder Pneumatozelen wurden in 21 Fällen Lobektomien und in drei Fällen Pneumonektomien durchgeführt.

Bei allen Patienten mit Mykosen wurden lokal und/oder systemisch Antimykotika verabreicht. Allerdings erwiesen sich auch die mykotischen Infektionen in vielen Fällen als sehr therapieresistent.

Patienten mit Ekzem wurden lokal mit Antihistaminika und Steroiden, in schweren Fällen auch systemisch mit Steroiden behandelt. Die Problematik der systemischen Steroidtherapie besteht allerdings in einer Förderung des Auftretens bakterieller und mykotischer Infektionen (27).

Immunglobuline wurden insgesamt neun Patienten verabreicht, wobei sich nur in einem Fall eine fragliche Besserung des Krankheitsbildes einstellte (27). ISHIKAWA et al. (57) führten bei einer Patientin (Nr. 108) einen fünfmaligen Plasmaaustausch durch, der einen kurzdauernden Abfall der Serum-IgE-Werte und eine fragliche Verbesserung der Granulozyten-Chemotaxiswerte bewirkte. Klinisch war die Patientin zwei Monate lang frei von Hautinfektionen und sechs Monate lang frei von Lungeninfektionen.

8.2. Alternative Therapieversuche

Aufgrund der pathogenetischen Spekulationen über die dem HIES zugrunde liegenden Defekte der zellulären und humoralen Immunität und der Chemotaxis (siehe Kapitel 11) führten einige Autoren Therapieversuche mit immunstimulierenden Substanzen, mit Antihistaminika und Mastzellprotektoren sowie mit allergenfreier Diät durch, über deren Ergebnisse - soweit veröffentlicht - nachfolgend berichtet werden soll.

Levamisol

Das ursprünglich als Antihelmentikum entwickelte Immunstimulans Levamisol ist in der Lage, in bestimmten Konzentrationen den intrazellulären Gehalt von cGMP in Lymphozyten und Granulozyten zu erhöhen und wahrscheinlich über eine Verschiebung des intrazellulären Gleichgewichtes zwischen cAMP und cGMP zugunsten des cGMP eine Steigerung der Granulozytenmotilität zu erzeugen (3, 19, 31, 104, 107).

Bei einigen Patienten mit HIES wurde in vitro eine Verbesserung der Chemotaxiswerte der neutrophilen Granulozyten und Monozyten beschrieben (31, 32, 39, 107), allerdings betonen FARHOUDI et al. (36) und WRIGHT et al. (107), daß aus diesen in vitro-Befunden keine Rückschlüsse auf die in vivo-Wirkung des Levamisols möglich sind (36, 107). WEE-NING et al. berichteten, daß bei vier Patienten in vitro unter Levamisol-Behandlung keine Änderung des Chemotaxisverhaltens zu beobachten war, die Chemotaxiswerte in vivo jedoch deutlich verbessert wurden. Allerdings trat dieser Effekt erst nach einer Behandlungsdauer von sechs Monaten auf (104).

Über eine verbesserte PHA-Stimulierbarkeit der T-Lymphozyten berichteten BUSINCO et al. (19), DE CREE et al. (31) und VANHEULE et al. (100). Ebenfalls VANHEULE et al. bemerkten unter Levamisol die Konversion der zuvor negativen Hauttests auf Candida-Antigen (100). Eine Zunahme des Anteils der T-Lymphozyten wurde von BUSINCO et al. berich-

tet (19). Die Serum-IgE-Werte zeigten bei einem Patienten (Nr. 34) einen Anstieg, bei einem anderen (Patient 107) eine Abnahme unter Levamisol.

Der wichtigste Parameter bei der Beurteilung der Levamisolwirkung bei Patienten mit HIES muß jedoch die Veränderung des klinischen Bildes sein. Von mehreren Autoren wurde eine Abnahme der Häufigkeit und Schwere der Infektionen sowie auch Besserung der Ekzemsymptomatik berichtet (19, 31, 100, 104), andere konnten diese Beobachtungen nicht bestätigen. DONABEDIAN et al. zeigten in einer Doppelblindstudie an acht Patienten mit HIES, daß die Anzahl der Infektionen in der mit Levamisol behandelten Gruppe gegenüber der Placebogruppe zwar abnahm, der Schweregrad der Infektionen und die Komplikationsrate jedoch zunahm. Levamisol war in dieser Studie einem Placebopräparat nicht überlegen.

Transferfaktor

Therapieversuche mit Transferfaktor, einer Substanz, die bereits bei Erkrankungen mit T-Zell-Defekten wie chronisch mucocutane Candidiasis und Wiskott-Aldrich-Syndrom mit wechselndem Erfolg eingesetzt wurde (39, 64), wurden insgesamt bei fünf Patienten mit HIES (Patient 65, 68, 79, 108, 129) und drei Patienten mit Varianten des HIES (Patient V 1, 3, 16) durchgeführt.

Bei den Patienten 68 und V 16 beobachteten KESARWALA et al. eine klinische Besserung trotz Absetzen der Antibiotikatherapie, eine Konversion der Hauttests auf Candida-Antigen, einen Anstieg der Serum-IgE-Werte und in einem Fall eine Zunahme der Chemotaxis der neutrophilen Granulozyten (64).

FRIEDENBERG et al. (39) berichteten über eine Besserung der Ekzemsymptomatik und der T-Zell-Funktionen bei Patient 65.

Keine Wirkung zeigte die Therapie mit Transferfaktor bei

Patient 79 von DÄUMLING et al. (27) und Patient V 3 von PINCUS et al. (77).

Die Therapieergebnisse der Patienten 108 und 129 wurden nicht veröffentlicht.

Ascorbinsäure

Es ist bekannt, daß Ascorbinsäure in vitro - wahrscheinlich durch Erhöhung des intrazellulären cGMP-Spiegels - in der Lage ist, die Spontanmigration und Chemotaxis neutrophiler Granulozyten und Monozyten gesunder Personen zu erhöhen (38). Deshalb wurden bei zwei Patienten mit HIES Therapieversuche mit dieser Substanz durchgeführt. FRIEDENBERG et al. beobachteten bei einem Patienten (Nr. 65) eine Zunahme der in vitro-Chemotaxis der Neutrophilen sowie eine Rückbildung der Ekzem-Symptomatik (39). FOSTER et al. konnten bei ihrem Patienten (Nr. 54) zwar in vitro eine Zunahme der Spontanmigration und Chemotaxis der Monozyten registrieren, eine Wirkung auf die neutrophilen Granulozyten blieb jedoch aus (38). Eine überzeugende Besserung des klinischen Bildes wurde in beiden Fällen nicht beschrieben.

Thymopoietin

AIUTI et al. behandelten im Rahmen einer Therapiestudie an Patienten mit primären und sekundären Immundefizienzsyndromen auch fünf Patienten mit HIES (Patient 140 bis 144) mit einem synthetisch gewonnenen Thymopoietin-Pentapeptid. Bei zwei Patienten mit relativ milder klinischer Symptomatik zeigte sich eine leichte Besserung, während bei drei Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf eine eindeutige Verschlechterung des Krankheitsbildes eintrat. Abnormalitäten der T-Zell-Zahl und der T-Zell-Funktionen (z.B. verminderte PHA-Stimulierbarkeit) wurden in keinem Fall gebessert. Die Autoren betrachten deshalb die Thymopoietin-Gabe bei Patienten mit HIES als kontraindiziert (1).

Antihistaminika

Unter der Annahme, daß beim HIES neben einer Erhöhung des IgE auch erhöhte Histaminwerte im Serum vorliegen, führten einige Gruppen Behandlungsversuche mit Anti-H 1- und Anti-H2-Antihistaminika durch.

Nach der Gabe von Anti-H1 -Antihistaminika beobachtete GALLIN eine Zunahme der in vitro-Chemotaxis (41). Keine Besserung der klinischen Symptomatik fanden BUCKLEY (10) und BUSINCO et al. (19). DÄUMLING et al. fanden weder Änderungen des klinischen Bildes noch der Labordaten (27). LAURENT et al. verwendeten bei einem Patienten mit einer Variante des HIES (Patient V 17) das Antihistaminikum-Derivat Ketotifen. Ergebnisse dieses Therapieversuches liegen allerdings noch nicht vor (68).

Bei der Behandlung mit Anti-H 2-Antihistaminika (Burimamid, Cimetidin) sahen einige Untersucher eine Zunahme der in vitro-Chemotaxiswerte (41, 48, 51, 70, 81), SODERBERG et al. beschrieben bei einem Patienten eine Verbesserung, bei einem Patienten keine Änderung der in vitro-Chemotaxis (94). Von einer Besserung des klinischen Bildes berichteten HANEKE et al. (48) und MAWHINNEY et al. (70), während DÄUMLING et al. bei ihren Patienten weder Änderungen des klinischen Bildes noch der Laborwerte sahen (27).

Mastzellprotektoren

LAURENT et al. (68) und HUU TRUNG et al. (56) begannen bei insgesamt fünf HIES-Patienten eine Therapie mit Cromoglyzinsäure, über deren Effizienz bisher keine Berichte vorliegen.

Allergenfreie Diät

FONTAN et al. unternahmen bei einem Patienten (Nr. 33) einen Therapieversuch mit allergenfreier Diät (ohne Fisch, Ei und Kuhmilch). Sie konnten eine über sechs Monate lang anhaltende Abnahme der Infektionsaktivität und Ekzemsymptoma-

tik sowie eine Steigerung der Chemotaxis beobachten. Die IgE-Serumwerte blieben unverändert hoch (37).

BUSINCO et al. konnten diese Beobachtungen bei ihrem Patienten (Nr. 107) nicht bestätigen (19).

9. KRANKHEITSVERLAUF

Die Prognose des HIES scheint quoad vitam günstig zu sein. Trotz der schwer und rezidivierend verlaufenden Infektionen waren bereits bei Veröffentlichung 35 Patienten älter als 20 Jahre, was zeigt, daß die Erkrankung in der Regel durchaus mit dem Leben vereinbar ist (10). Allerdings wird der Verlauf des HIES entscheidend beeinflußt durch eine frühzeitige Diagnose, durch großzügige Indikation zur chirurgischen Versorgung von Infektionsherden der Haut und gegebenenfalls der inneren Organe (v.a. Lunge) und durch eine frühzeitige adäquate Antibiotikatherapie (10, 34). Über die Durchführung einer Antibiotikadauertherapie muß im Einzelfall entschieden werden. MERTEN et al. konnten zeigen, daß die häufigste Lungenkomplikation des HIES, die Pneumatozele, im Zeitraum von zwei bis acht Jahren nach Ablauf einer Pneumonie entsteht. Die Problematik dieser Pneumatozelen besteht in der chronischen Besiedlung mit Keimen, der Entstehung einer Aspergillose mit Gefahr der massiven Hämoptysis und - bei großer Ausdehnung der Pneumatozele - in der Entwicklung einer respiratorischen Insuffizienz (10, 71).

Insgesamt sind bisher sechs Patienten mit HIES und zwei Patienten mit Varianten des HIES verstorben. Patient 4 erlag im Alter von 16 Jahren einer Peritonitis, die im Anschluß an eine traumatische Oesophagus- und Magenruptur entstanden war. Patient 12 verstarb an einer massiven Lungenblutung, die sich nach Resektion einer Lungenzyste ereignete. Septischer Schock mit konsekutivem Nierenversagen war die Todesursache bei Patient 39. Im Alter von fünf Jahren verstarb Patient 80 an einer akuten Gastroenteritis. Trotz künstlicher Beatmung kam Patient 95 im Alter von vier Jahren wegen respiratorischer Insuffizienz infolge einer massiven bilateralen Pneumonie ad exitum. Patient 106 verstarb im Alter von drei Jahren an einer Escherichia coli-Sepsis.

Von den Patienten mit HIES-Varianten verstarb einer 19-jährig an pulmonaler Insuffizienz (Patient V 1), eine weitere Patientin im Alter von zehn Jahren an einem malignen Lymphom (Patient V 7, siehe Kapitel 5.6.).

10. GENETISCHE ASPEKTE

Nachdem VAN SCOY et al. (109) die Erkrankung von Mutter und Tochter (Patient 31, 32) und BLUM et al. (8) die Erkrankung von Vater und Sohn (Patient 49, 50) an HIES berichteten, wurden sofort Spekulationen über den möglicherweise beim HIES vorliegenden Vererbungsmodus laut. Einige Autoren sind der Ansicht, daß es sich um einen autosomal-dominanten Erbgang mit variabler Penetranz handeln könnte (8, 10, 12, 21), während andere eher an eine autosomal-rezessive Vererbung glauben (10, 56). Nicht wenige vertreten die Meinung, daß bislang keine ausreichenden Hinweise auf den Vererbungsmodus des HIES vorliegen (28, 76, 101).

Bei 140 auswertbaren Fällen von HIES fand sich eine Geschlechtsverteilung von 66 weiblichen und 74 männlichen Patienten. Soweit untersucht, ließ sich bei der Bestimmung der HLA-Antigene keine Prädominanz bestimmter Haplotypen feststellen (10, 12, 27, 34). Lediglich in einer von JACOBS et al. beschriebenen sechsköpfigen Familie zeigten fünf Mitglieder Teilsymptome des HIES bei gleichzeitiger Anwesenheit des Histokompatibilitätsantigens HLA-B 12 (59). Diese Fälle wurden jedoch als Varianten des HIES klassifiziert (siehe Kapitel 12).

Tabelle X zeigt eine Übersicht über alle in der Literatur beschriebenen Fälle mit familiärem Auftreten des HIES oder von Teilsymptomen des HIES.

Bei Betrachtung dieser Daten scheint ein autosomal-dominanter Erbgang mit variabler Penetranz am wahrscheinlichsten, da das HIES in mehreren Generationen auftritt, manifeste Erkrankungen von Geschwistern jedoch nie beobachtet wurden.

Tab. X: Übersicht über familiäres Auftreten von HIES
und Teilsymptomen des HIES

	Fall-Nr.	Geschwister	Eltern	sonst. Verwandte
	6	1 S: Urticaria		
	7-23	bei 7 Fällen familiäres HIES		
	26		M: Ekzem	2 Ta, 1C: Ekzem, GM: Asthma GE: Asthma
	27		M: Ekzem	
	29		V: Asthma	
M	31	2 B: IgE ↑ Chemotaxis ↓	V: IgE ↑, Chemotaxis ↓	To: HIES, GV: IgE ↑ Chemotaxis ↓
To	32		M: HIES	2 O, GV: IgE ↑ Chemotaxis ↓
	40	1 S: Ekzem, Abszesse	V: Rhin. allerg.	
	46			GM: Rhin.allerg.
So	49		V: HIES	
V	50			So: HIES
	55	1 B: Asthma	M: Asthma	
	66	1 S: Hautinfektionen	M: Urticaria, Rhin.allerg. Abszesse	GM, O: Hautinfekt.
	67	Familienanamnese für Ekzem		
	77	1 B: Asthma, Ekzem		O: Asthma, Ekzem C: Ekzem
	81			
	85	1 S, 1 B: Ekzem (*)		
	87		M: HIES (*)	C: Asthma, Ekzem
	88	1 S: Ekzem	M: Ekzem	GE, C: Ekzem, Asthma
	89		V: Ekzem, Urticaria	
	90		M: Asthma	
	95		M: Asthma, Pyodermie, Infektionsrate ↑	
	97		M: Asthma	GM, Ta: Asthma
	107		M: Asthma, Rhin.allerg.	
	109	1 S: Rhin.allerg.		
	119	familiäre allergische Diathese		
M	133	1 S: Abszesse	M: Abszesse	To: Variante des HIES
To	V 18		M: HIES	

S: Schwester

B: Bruder

M: Mutter

V: Vater

GM: Großmutter

GV: Großvater

GE: Großeltern

Ta: Tante

O: Onkel

C: Cousine/Cousin

So: Sohn

To: Tochter

Rhin.allerg.: Rhinitis allergica

11. PATHOGENESETHEORIEN

Pathogenese und Ätiologie des HIES sind bislang ungeklärt geblieben. Ein gemeinsamer Pathomechanismus, der alle Befunde des HIES erklären könnte, scheint nicht vorzuliegen.

In diesem Kapitel soll ein Überblick über die Vielzahl der in der Literatur vorhandenen pathogenetischen Spekulationen - unter Einbeziehung der bei der Auswertung der 146 veröffentlichten HIES-Fälle gewonnenen Erkenntnisse - gegeben werden.

Chemotaxisdefekt

Seit HILL und QUIE zeigen konnten, daß die Inkubation von Granulozyten gesunder Personen mit Histamin in vitro deren Chemotaxis hemmt, wurde eine Erhöhung der Serum-Histaminwerte, insbesondere unter dem Eindruck der exzessiven IgE-Erhöhung, der Eosinophilie und zum Teil vorhandener allergischer Symptome als die Ursache des beim HIES häufig beschriebenen Chemotaxisdefektes der neutrophilen Granulozyten und/oder Monozyten und der damit verbundenen gesteigerten Infektionsanfälligkeit angesehen (17, 22, 50, 53, 58, 104).

Die Histaminwirkung soll dabei in einer intrazellulären Verschiebung des Nukleotidgleichgewichtes zwischen cAMP und cGMP zugunsten des cAMP bestehen (17, 22, 50, 53). Einschränkung muß dazu gesagt werden, daß die Bestimmung der Serum-Histaminwerte bisher nur bei drei Patienten mit HIES (Nr. 67, 122, 123) und einem Patienten mit einer Variante des HIES (Patient V 17) durchgeführt wurde. SODERBERG et al. fanden bei zwei Patienten die Histaminwerte auf über das 100-fache der Norm erhöht, ebenso war die Histaminfreisetzungsrates der basophilen Granulozyten in vitro stark erhöht (94). Auch LAURENT et al. fanden bei einem Patienten erhöhte Serumwerte für Histamin (68), während

GILLET et al. bei ihrem HIES-Patienten diesen Befund nicht bestätigen konnten (44).

Zweifel an der "Histamintheorie" meldeten WEENING et al. an, die aufzeigten, daß nicht alle Patienten mit atopischen Krankheiten (hohe Histamin-Serumwerte) Defekte der Leukozytenchemotaxis und gesteigerte Infektionsanfälligkeit aufweisen (105). GILLET et al. beobachteten bei ihrem Patienten (Nr. 67) erhöhte intrazelluläre cAMP-Werte trotz normal hoher Serum-Histaminwerte (44).

Einen neuen Aspekt in diese "Histamintheorie" brachten SCHOPFER et al. (89) und STANLEY et al. (96), als sie bei HIES-Patienten eine Mastzellvermehrung in Haut und Lunge - also den Prädispositionsorten für Infektionen beim HIES - beschrieben. Die lokale Erhöhung der Histamin-Gewebespiegel könnte eine umschriebene Reduzierung der Chemotaxis mononukleärer Zellen hervorrufen, was das Phänomen erklären könnte, daß beim HIES in der Regel nur ganz bestimmte Organe (Haut, Lunge, HNO) von Infektionen betroffen sind. In eine ähnliche Richtung gehen die Spekulationen von DE CREE et al., die glauben, daß das Verteilungsmuster der Infektionen beim HIES auf einer unterschiedlichen Verteilung von Histaminrezeptoren in den verschiedenen Geweben/Organen beruht (31). Weitere Untersuchungen in dieser Richtung sind notwendig, vor allem sollte aber bei jedem Patienten mit HIES mehrfach eine Bestimmung des Serum-Histaminwertes durchgeführt werden.

Die Bedeutung der von einigen Autoren beschriebenen Serum-inhibitoren der Granulozyten- und Monozytenchemotaxis (33, 39, 93) ist in Frage gestellt, da in fast allen untersuchten Fällen durch Austausch des Patientenserums gegen Serum gesunder Kontrollpersonen keine Verbesserung der Chemotaxiswerte zu erzielen war (25, 29, 51, 52, 60). Allerdings wäre es möglich, daß sie mit der Membran der Granulozyten und Monozyten eine Bindung eingehen und somit trotz Austausch des Serums nicht entfernt werden.

Sicherlich auszuschließen ist eine zunächst angenommene Hemmwirkung des hohen Serum-IgE-Gehaltes auf das Chemotaxisverhalten der Granulozyten und Monozyten (22, 28, 33, 40, 72, 73, 108). Berücksichtigt man noch, daß der Chemotaxisdefekt der Granulozyten von Tag zu Tag eine starke Variabilität zeigt (37, 58), durch 12- bis 24-stündige Inkubation der Granulozyten mit patienteneigenem Serum bei Raumtemperatur voll reversibel ist, und daß außerdem die in vitro- und in vivo-Untersuchung des Chemotaxisverhaltens bei denselben Patienten teilweise widersprüchliche Ergebnisse zeigen (75, 106), so möchte man sich der Meinung von GALLIN anschließen, der die derzeit vorliegenden Erkenntnisse über die Störung der Granulozyten- und Monozytenchemotaxis beim HIES als "total verwirrend" bezeichnet und weitere Untersuchungen zur Aufklärung dieses Defektes für dringend erforderlich hält. Er postuliert das Vorliegen eines kombiniert zellulär-plasmatischen Chemotaxisdefektes (41).

Die Pathogenese der "kalten Abszesse", die etwa bei einem Drittel aller HIES-Fälle gefunden wurden, schien zunächst ebenfalls ausschließlich auf einer verminderten Chemotaxis der Granulozyten zu beruhen. Tatsächlich scheint in der frühen Entzündungsphase (2 bis 4 Stunden nach Erregerinvasion) eine Verminderung des Einstromes von Granulozyten in das Entzündungsgebiet vorzuliegen (52). Das Fehlen von Entzündungszeichen scheint jedoch nicht durch eine verminderte Anzahl von Granulozyten im Abszeßbereich, sondern auf eine pathologisch verminderte Ansprechbarkeit der Gefäße von HIES-Patienten auf Entzündungsmediatoren wie Histamin und SRS-A (slow reacting substances of anaphylaxis) zu beruhen (75). BUSINCO et al. betrachten außerdem eine verminderte Freisetzung von Betaglucuronidase aus Granulozyten in Anwesenheit erhöhter Serum-Histaminwerte als plausible Erklärung für das Fehlen von Entzündungszeichen wie Rötung, lokale Temperaturerhöhung und Schmerz (19).

Störungen der zellulären und humoralen Immunität

Die bei vielen HIES-Patienten beobachtete Verminderung der T-Lymphozyten-Stimulierbarkeit durch verschiedene Mitogene und Antigene (insbesondere durch Candida-Antigen) läßt einen Defekt im T-Zell-System vermuten. Gestützt wird diese Vermutung durch den großen Anteil von Patienten (mehr als 50 % der untersuchten Patienten), die in Hauttests mit mehreren Antigenen (u.a. Candida-Antigen) eine fehlende Spätreaktion zeigten. Es ist bereits länger bekannt, daß sowohl Patienten mit chronischer mucocutaner Candidiasis als auch Patienten mit "reiner" atopischer Dermatitis Defekte im T-Zell-System aufweisen (10, 12, 23, 25, 78).

Aufgrund der exzessiven Erhöhung der Serum-IgE-Werte wird von einigen Autoren ein Defekt oder Mangel der T-Suppressorzellen, einer Subpopulation der T-Lymphozyten, gefordert (10, 57, 63). Dies scheint gerechtfertigt zu sein, da nahezu alle in der Literatur veröffentlichten Fälle, bei denen eine Differenzierung der T-Lymphozyten durchgeführt wurde, einen verminderten Anteil von T-Suppressorzellen aufwiesen (siehe Kapitel 7.1.). Eine Ausnahme bildeten lediglich die Patienten von KRAEMER et al. (66) und der in Kapitel 4.2. geschilderte Patient der Universitäts-Kinderklinik München.

Allerdings können nur solche T-Suppressorzellen betroffen sein, die selektiv die Funktion IgE-produzierender B-Lymphozyten hemmen, da die anderen Immunglobulinklassen keine konstant erhöhten Werte zeigen (18, 42, 63, 98). Für die IgA-, IgG- und IgM-produzierenden B-Lymphozyten wurde die Existenz solcher spezifischer T-Suppressorzellen bereits nachgewiesen (63).

MAWHINNEY et al. (70) und SODERBERG et al. (94) fanden auf T-Suppressorzellen von HIES-Patienten H_2 -Rezeptoren und vermuteten, daß erhöhte Histamin-Serumwerte nicht nur für den Chemotaxisdefekt der Granulozyten, sondern auch für die Funktionsstörung der T-Lymphozyten, insbesondere der T-Suppressorzellen, verantwortlich seien.

KRAEMER et al. konnten zeigen, daß B-Lymphozyten von HIES-Patienten in vitro spontan große Mengen von IgE produzieren. Diese IgE-Produktion war sowohl durch Zugabe von T-Lymphozyten gesunder Kontrollpersonen als auch durch T-Lymphozyten anderer HIES-Patienten hemmbar. Die Autoren glauben deshalb nicht, daß der überschießenden IgE-Produktion als einziger pathogenetischer Faktor ein Mangel oder Defekt der T-Suppressor-Subpopulation zugrunde liegt (66).

SARYAN et al. konnten erst in letzter Zeit einen von den T-Helferzellen der HIES-Patienten produzierten Faktor nachweisen, der selektiv die IgE-Synthese der B-Lymphozyten stimuliert (87). Es scheint somit auch eine Störung der T-Helferzell-Subpopulation vorzuliegen.

Alle Patienten, bei denen eine Bestimmung der spezifischen Antikörperaktivität des IgE durchgeführt wurde, zeigten eine pathologische Vermehrung von IgE-Antikörpern gegen *Staphylococcus aureus* und *Candida albicans* (7, 9, 35, 42, 57, 89, 91). SCHÖPFER et al. werten diese IgE-Antikörperbildung als aberrante "Immunantwort" und zeigen auf, daß diese vermehrte Bildung von Antikörpern der IgE-Klasse durch deren Bindung an Mastzellen mit konsekutiver Degranulation und vermehrter Histaminfreisetzung die Ursache für den beim HIES häufig beobachteten Chemotaxisdefekt der Granulozyten und Monozyten sein könnte (89, 90).

Andere Autoren vertreten die Meinung, daß beim HIES eine inadäquate Immunantwort in der Form vorliegt, daß gegen *Staphylococcus aureus* und *Candida albicans* anstelle von IgG-Antikörpern ausschließlich oder überwiegend IgE-Antikörper gebildet werden. Durch diese IgE-Ak und die gleichzeitig verminderte Chemotaxis der Granulozyten wäre eine ausreichende Antigen-Elimination nicht mehr gewährleistet. Aus der Persistenz dieser beiden Antigene resultiert eine ständige Stimulation des Immunsystems mit konsekutiver Überproduktion von IgE-Antikörpern im Sinne eines "circulus vitiosus" (7, 18, 88).

Diese Theorie würde auch erklären, warum gerade *Staphylococcus aureus* und *Candida albicans* so häufig Erreger von Infektionen beim HIES sind.

Der erste Schritt zur Bestätigung der Theorie müßte eine Bestimmung der spezifischen IgG-Antikörperaktivität gegen *Staphylococcus aureus* und *Candida albicans* sein. Ist diese vermindert (oder sogar nicht nachweisbar), so würde dies die oben genannten Ausführungen untermauern.

BERGER et al. fanden bei mehreren Patienten mit HIES, die entweder nur an Infektionen durch *Staphylococcus aureus* oder nur durch *Candida albicans* litten, IgE-Antikörper gegen beide Keime. Sie schlossen daraus, daß *Staphylococcus aureus* und *Candida albicans* zumindest teilweise eine gemeinsame Antigenstruktur haben müssen. Die Bedeutung dieses Befundes ist unklar (7).

Eine Erhöhung der Serum-IgD-Werte, zum Teil auf mehr als das Zehnfache der Norm, fiel bei nahezu der Hälfte aller Patienten, bei denen eine IgD-Bestimmung durchgeführt wurde, auf. Die Höhe der IgE- und IgD-Werte zeigte keine Korrelation (10). Die Bedeutung dieser Beobachtung bleibt unklar, solange über die Rolle des IgD bei der Modulation der Immunantwort keine genaueren Kenntnisse vorliegen (61). Allerdings wäre auch hier - wie im Falle der IgE-Antikörper gegen *Staphylococcus aureus* und *Candida albicans* - eine "aberrante Immunantwort" denkbar. Bestimmungen der spezifischen IgD-Antikörperaktivität wurden bisher - soweit bekannt - noch nicht durchgeführt.

12. VARIANTEN DES HIES UND DIFFERENTIALDIAGNOSTISCHE ERWÄGUNGEN

Wie bei jeder Erkrankung, deren Bild durch mehrere klinische und laborchemische Befunde gekennzeichnet ist, und in vielen Symptomen Gemeinsamkeiten mit anderen Krankheitsbildern aufweist, besteht auch beim HIES in Fällen mit atypischer Verlaufsform bisher große Unsicherheit, ob diese Patienten an einer Variante des HIES oder einer anderen Krankheitsentität leiden. Im ersten Teil dieses Kapitels werden Grenzfälle bzw. Varianten des HIES dargestellt, im zweiten Teil differentialdiagnostische Überlegungen zur Abgrenzung des HIES von anderen Krankheitsbildern mit ähnlicher Symptomatik erläutert.

Varianten des HIES

Auf der Grundlage der in Kapitel 3 dargestellten Definition des HIES und in Anlehnung an die Arbeit von DONABEDIAN und GALLIN (34) wurden insgesamt 20 Fälle aus der Literatur wegen abweichender klinischer, laborchemischer oder genetischer Befunde als Varianten des HIES eingestuft. Eine Übersicht über ihre wichtigsten Daten zeigt Tabelle II.

GOLDMAN et al. schilderten eine 19-jährige Patientin (V 1), die klinisch mit Ausnahme der fehlenden Hautinfektionen das typische Bild des HIES zeigte, jedoch fanden sich bei ihr IgE-Serumwerte von lediglich 500 IU/ml, hohe Rheumafaktortiter und eine starke Plasmazellvermehrung in den Lymphknoten und im Lungenresektionspräparat (8).

DAHL et al. beobachteten eine Patientin (V 2) mit allen Symptomen und Laborbefunden des HIES, die jedoch kein Ekzem, sondern Hautveränderungen im Sinne einer Incontinentia pigmenti sowie ein Erythema exsudativum multiforme aufwies (29).

Ein 4 1/2-jähriger Patient (V 3) von PINCUS et al. zeigte ebenfalls alle Symptome und Laborbefunde des HIES mit Ausnahme von Lungeninfektionen und Ekzem. Stattdessen litt er an einer atypischen Verlaufsform der kongenitalen Ichthyosis, die ebenfalls zu jenen Krankheiten gezählt wird, die mit einem Chemotaxisdefekt der Granulozyten einhergehen. Zusätzlich fand sich bei ihm eine Störung der anamnестischen Immunantwort (Bildung von IgM statt IgG) und eine β -Thalassämia minor (77).

REPINE et al. beschrieben einen 28-jährigen Patienten (V 4), dessen Symptomatik mit dem Bild des HIES zu vereinbaren war. Allerdings wies er einen partiellen Defekt der alkalischen Leukozytenphosphatase sowie eine - zumindest zeitweise - verminderte Bakterizidie der Granulozyten auf (83).

HILL et al. schilderten zwei Patienten (V 5, V 6), die beide IgE-Werte von weniger als 2 000 IU/ml aufwiesen. Außerdem waren bei Patient V 5 bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung (knapp zwei Jahre alt) keine Lungeninfektionen und kein Ekzem nachweisbar (51).

Typische HIES-Symptomatik beobachteten BALE et al. bei einer Patientin (V 7), die im Alter von zehn Jahren an einem malignen Lymphom verstarb (siehe Kapitel 5.6.). Allerdings lagen die Serum-IgE-Werte unter 1 000 IU/ml (5).

Eine sechsköpfige Familie, in der fünf Mitglieder (V 8 bis V 12) seit Geburt oder früher Kindheit an schweren rezidivierenden Hautinfektionen, Ekzem und Asthma bronchiale litten, beschrieben JACOBS et al. Allerdings zeigte keiner der fünf Patienten Infektionen der Lunge oder des HNO-Gebietes. Die Serum-IgE-Werte von Vater und Mutter (V 8 und V 9) lagen unter 500 IU/ml. Auffällig ist, daß bei allen fünf Patienten das Histokompatibilitätsantigen HLA-B 12 nachweisbar war. Beim einzigen gesunden Kind dieser Familie, einem 12-jährigen Sohn, ließ sich HLA-B 12 nicht nachweisen. Die Autoren glauben deshalb, daß für HLA-B 12,

Ekzem und Chemotaxisdefekt eine Genkoppelung besteht (59).

Die Patienten von REBORA et al. (81) und KESARWALA et al. (64) zeigten typische HIES-Symptome mit Ausnahme der fehlenden Pneumonie, jedoch betrugen die IgE-Werte nur 900 (Patient V 13) bzw. 444 IU/ml (Patient V 16).

Ein von JEUNE et al. geschilderter 75-jähriger Patient (V 14) wies alle klinischen und laborchemischen Manifestationen des HIES auf, allerdings begann die Erkrankung erst im Alter von 70 Jahren (60).

WYRE et al. untersuchten eine 17-jährige Patientin (V 15), bei der kein Ekzem nachweisbar war, und die Höhe des Serum-IgE-Wertes nur 1 000 IU/ml betrug (108).

Von LAURENT et al. wird ein 35-jähriger Patient (V 17) beschrieben, dessen HIES-Symptomatik erst im Alter von 17 Jahren begann. Er litt an rezidivierenden Infektionen des HNO-Gebietes, jedoch niemals an Haut- und Lungeninfektionen. Exzessive IgE-Vermehrung (10 000 IU/ml), Chemotaxisdefekt und Histaminerhöhung im Serum waren konstant nachweisbar. Zusätzlich litt der Patient an einer membranoproliferativen Glomerulonephritis, die mit einem stark ausgeprägten nephrotischen Syndrom einherging (68).

DONABEDIAN et al. beobachteten außer 13 Patienten mit typischem HIES auch drei Fälle mit Varianten. Die fünfjährige Patientin (V 18) zeigte bis zur Veröffentlichung keine Hautabszesse, keine Pneumonie und keine Candidiasis, jedoch Ekzemsymptomatik und Impetigo. Laborchemisch weist sie alle Charakteristika des HIES auf. Da ihre Mutter an HIES erkrankt ist (Patient 133), glauben die Autoren, daß das Kind ein "echtes" HIES entwickeln wird. Patientin V 19 zeigt alle klinischen Symptome des HIES, jedoch betrug der maximale Serum-IgE-Wert 1 000 IU/ml und sank spontan im Krankheitsverlauf auf 300 IU/ml ab. Patient V 20 bietet

klinisch und laborchemisch das Vollbild des HIES, der Krankheitsbeginn lag jedoch erst im Alter von 17 Jahren (34).

Differentialdiagnostische Erwägungen

Liegt das Vollbild des HIES mit seit der frühen Kindheit rezidivierenden Infektionen von Haut, Lunge und HNO-Gebiet, Candidiasis, Ekzem und eventuell sogar kalten Abszessen und Gesichtsdysmorphie bei gleichzeitiger exzessiver IgE-Erhöhung, Chemotaxisdefekt der Granulozyten und Störungen der T-Zell-Immunität (Hauttests, TTL, T-Suppressorzellen erniedrigt) vor, so wird die Diagnose dieser Krankheit keine großen Schwierigkeiten bereiten.

Problematisch wird eine Abgrenzung gegen eine bakteriell superinfizierte atopische Dermatitis und gegen eine chronisch mucocutane Candidiasis dann, wenn nur Teilsymptome des HIES vorliegen, denn die beiden anderen Erkrankungen können ebenfalls mit IgE-Erhöhung, Eosinophilie, Störungen der T-Zell-Immunität und einem variablen Chemotaxisdefekt der Granulozyten einhergehen (15, 23, 25, 28, 46, 85, 105, 108). Vor allem im Säuglings- und Kleinkindesalter, wo sich das HIES-Ekzem vom atopischen Ekzem praktisch nicht unterscheiden läßt, und die Gesichtsdysmorphie wohl kaum zu diagnostizieren ist, hat der untersuchende Arzt beträchtliche Schwierigkeiten, die richtige Diagnose zu stellen. Auch die Aussage von BUCKLEY et al., daß chronisch mucocutane Candidiasis und atopische Dermatitis im Gegensatz zum HIES sehr häufig vorkommen (10, 12), hilft für den Einzelfall nicht weiter. Eine vielversprechende Hilfe scheinen hier Beobachtungen von SCHOPFER et al. und BERGER et al. zu sein, daß IgE-Antikörper gegen Staphylococcus aureus und Candida albicans ausschließlich bei HIES-Patienten und nicht bei anderen Patienten mit Infektionen durch diese beiden Keime und/oder hohen Serum-IgE-Werten nachweisbar sind (7, 89, 90). Allerdings wurde diese Beobachtung erst in jüngster Zeit von HENOCQ et al. bezweifelt (49). Auch

scheint der Schweregrad und die Rezidivhäufigkeit sowie die Höhe der IgE-Werte in der Regel bei diesen beiden Erkrankungen geringer zu sein als beim HIES (29).

JOSEPHS et al. weisen darauf hin, daß eine Erhöhung des Serum-IgD-ein häufiger, aber keinesfalls obligater Befund beim HIES- bei der atopischen Dermatitis nicht beobachtet wird (61).

Die septische Granulomatose ("chronic granulomatous disease") geht ebenfalls mit einer extremen, im Säuglings- oder Kleinkindesalter einsetzenden und lebenslang anhaltenden Infektionsneigung der Haut, des oberen und unteren Respirationstraktes und des Magen-Darmtraktes sowie mit Osteomyelitiden und Lymphadenitiden einher. Eine Hepatosplenomegalie ist häufig zu finden, ebenso eine Vermehrung der Immunglobuline. Der Erkrankung liegt ein Defekt einer NADH-abhängigen Oxidase in den neutrophilen Granulozyten zugrunde, woraus eine Verminderung der intrazellulären Abtötungsfähigkeit von Bakterien - bei ungestörter Phagozytose - resultiert. Dieser Enzymdefekt läßt sich durch den NBT-Test nachweisen, der im Gegensatz dazu beim HIES immer normal ausfällt. Als Reaktion auf die Persistenz der Bakterien bildet der Organismus Granulome, die histologisch durch das Vorkommen von pigmentierten lipidhaltigen Histiozyten gekennzeichnet sind. Die Lebenserwartung ist geringer als beim HIES (4).

Die eosinophile allergische Gastroenteritis geht ebenfalls mit Ekzem, exzessiver Erhöhung der Serum-IgE-Werte und massiver Eosinophile von Blut und Geweben einher. Abgrenzbar gegenüber dem HIES ist sie durch das Auftreten von Diarrhoe, einer exsudativen Enteropathie mit Hypoproteinämie, der fehlenden Infektionsneigung und in Zweifelsfällen durch den histologischen Befund der Dünndarmbiopsie (20).

JUNG et al. beschrieben ein neues familiäres (Erbgang wahrscheinlich autosomal-dominant) Immundefizienzsyndrom bei

einem Vater und seinem Sohn, das mit Pyodermie, Follikulitis und Ekzem seit der Kindheit einhergeht. Die Serum-IgE-Werte sind dabei allerdings nur mäßig erhöht (300 bis 600 IU/ml). Außerdem fanden sich Störungen der T-Lymphozytentransformierbarkeit sowie eine verminderte Phagozytosefähigkeit und Bakterizidie der Granulozyten. Die Behandlung mit Anti-H 1-Antihistaminika bewirkte eine dramatische Besserung des klinischen Bildes und der immunologischen Parameter (62).

Das von MILLER et al. beschriebene "lazy leukocyte syndrome", das mit starker Infektionsneigung - insbesondere des oberen Respirationstraktes und der Mundhöhle - sowie Störungen der Chemotaxis und der Spontanmigration der Granulozyten einhergeht, ist durch eine ausgeprägte Neutropenie des peripheren Blutes vom HIES abzugrenzen (21, 105).

13. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit werden 146 bisher publizierte Fälle von HIES und 20 Fälle von Varianten des HIES zusammengestellt und ausgewertet. Außerdem wird der Krankheitsverlauf des bisher einzigen Patienten mit HIES der Universitäts-Kinderklinik München vorgestellt. Dargestellt werden Klinik, hämatologische und immunologische Befunde, Therapieversuche und der Krankheitsverlauf des HIES. Daneben werden genetische Aspekte, Pathogenesetheorien und differentialdiagnostische Erwägungen diskutiert.

Das klinische Bild wird von rezidivierenden bakteriellen Infektionen, die im Säuglings- oder frühen Kindesalter beginnen, vorwiegend Haut, Lunge und HNO-Gebiet betreffen und meist durch *Staphylococcus aureus* verursacht werden sowie von einem ebenfalls im Säugling- oder frühen Kindesalter beginnenden Ekzem, das nicht sicher vom atopischen Ekzem unterschieden werden kann, geprägt. Häufig, jedoch nicht obligat, findet man eine mucocutan lokalisierte Candidiasis und eine charakteristische Gesichtsdysmorphie. Nicht selten beobachtet man das Auftreten sogenannter "kalter Abszesse", allergischer Manifestationen und einer Skelettbeteiligung in Form von Osteoporose und Wachstumsretardierung. Die Beteiligung innerer Organe an den Infektionen sowie septische Krankheitsverläufe sind sehr selten.

Im Blutbild fällt beim Großteil der Patienten eine stark ausgeprägte Eosinophilie und in vielen Fällen eine leichte hypochrome mikrozytäre Anämie auf.

Der Immundefekt betrifft zelluläre und humorale Immunität sowie unspezifische Abwehrfunktionen. Absolut krankheitsspezifische Befunde liegen dabei allerdings nicht vor. Häufig findet sich eine Verminderung der T-Lymphozytentransformierbarkeit (u.a. durch Candida-Antigen) sowie verminder-

te oder fehlende Spätreaktionen im Hauttest (v.a. mit Candida-Antigen). Die peripheren T-Lymphozytenzahlen sind meist im Normbereich, der Anteil der T-Suppressorzellen jedoch oft vermindert. Auffälligstes Zeichen der gestörten humoralen Immunität sind die exzessiv erhöhten Serum-IgE-Werte von über 2 000 IU/ml. Außerdem finden sich pathologisch erhöhte Anteile von IgE-Antikörpern gegen Staphylococcus aureus und Candida albicans am Gesamt-IgE. Bei nahezu der Hälfte aller untersuchten Fälle wurden erhöhte Serum-IgD-Werte beobachtet. Der Großteil der Patienten weist eine Störung der in vitro-Chemotaxis der neutrophilen Granulozyten und Monozyten auf, die jedoch im Krankheitsverlauf nicht konstant vorhanden zu sein braucht. Andere Störungen der unspezifischen Abwehr werden praktisch nie beobachtet.

Die Basistherapie besteht in antibiotischer und antimykotischer Behandlung sowie operativer Beseitigung der Infektionsherde. Die Behandlung des Ekzems erfolgt mit Antihistaminika und lokalen bzw. systemischen Kortikosteroiden. Sowohl die Infektionen als auch das Ekzem weisen eine außerordentliche Therapieresistenz auf. Behandlungsversuche mit Immunglobulinen, Plasmaaustausch, Immunstimulantien wie Levamisol, Ascorbinsäure und Transferfaktor sowie Anti-H 1- und Anti-H 2-Antihistaminika wurden in der Literatur beschrieben, weisen jedoch nach den bisherigen Erkenntnissen keine langfristigen Erfolge auf. Über die Therapieergebnisse mit neueren Antihistaminika (Ketotifen) und sogenannten "Mastzellprotektoren" (Cromoglyzinsäure) liegen noch keine Berichte vor.

Der Krankheitsverlauf scheint quoad vitam günstig zu sein, jedoch wurden - wenn auch selten - tödliche Verläufe berichtet. Die Bedeutung der frühzeitigen Diagnosestellung und Einleitung einer adäquaten symptomatischen Therapie zur Vermeidung eines komplizierten Verlaufes wird betont. Familiäres Vorkommen des HIES oder von Teilsymptomen des

HIES wurde berichtet, der Vererbungsmodus ist nicht endgültig geklärt. Am ehesten scheint ein autosomal-dominanter Erbgang mit variabler Penetranz vorzuliegen. Die Vielzahl der pathogenetischen Spekulationen über die dem HIES zugrunde liegenden Defekte der zellulären und humoralen Immunität sowie der unspezifischen Abwehr verdeutlichen, daß die Pathogenese in keinem Punkt als geklärt betrachtet werden kann. Erste Schritte zur Klärung der sicherlich sehr komplexen Pathogenese sollten in Zukunft die Bestimmung von Histamin-Serumwerten, die Differenzierung der T-Lymphozyten-Subpopulationen, die Bestimmung der spezifischen IgE- und IgA-Antikörperaktivitäten gegen *Staphylococcus aureus* und *Candida albicans* sowie die Suche nach Serum-inhibitoren der Chemotaxis bei jedem Patienten mit HIES sein. Außerdem sind neue Erkenntnisse über die Rolle des IgD und die Bedeutung erhöhter IgD-Serumwerte erforderlich.

Die Schwierigkeiten bei der Trennung des HIES von atypischen Verlaufsformen (Varianten) werden aufgezeigt. Außerdem werden differentialdiagnostische Überlegungen zur Abgrenzung des HIES von anderen Krankheitsbildern mit ähnlicher Symptomatik (chronisch mucocutane Candidiasis, bakteriell superinfiziertes atopisches Ekzem, septische Granulomatose, eosinophile allergische Gastroenteritis und "lazy leukocyte syndrom" dargestellt.

14. LITERATURVERZEICHNIS

1. Aiuti, F., Businco, L., Fiorilli, M., Galli, E.,
Quinti, I., Rossi, P., Seminara, R., Goldstein, G.:
Thymopoietin pentapeptide treatment of primary immuno-
deficiencies.
Lancet: 551-555, 1983
2. Aiuti, F., Paganelli, R., Palmisano, L.:
Complications in primary immunodeficiencies.
In: Primary and secondary immunodeficiency disorders.
Hrsg.: R.K. Chandra, Churchill Livingstone Verlag,
Edinburgh, London, Melbourne, New York, 1983, S. 149-153
3. Ambruso, D.R., Johnston Jr., R.B.:
Defects of phagocyte function.
In: Primary and secondary immunodeficiency disorders.
Hrsg.: R.K. Chandra, Churchill Livingstone Verlag,
Edinburgh, London, Melbourne, New York, 1983, S. 133-148
4. Baehner, R.L.:
Neutrophil dysfunction associated with states of chronic
and recurrent infection.
Pediatr. Clin. North Am. 27: 337-401, 1980
5. Bale, J.F., Wilson, J.F., Hill, H.R.:
Fatal histiocytic lymphoma of the brain associated
with hyperimmunoglobulinemia E and recurrent infections.
Cancer 39: 2386-2390, 1977
6. Barrett, D.:
Deficiency of suppressor T cells in hyperimmunoglobulin
E syndrome.
In: The Year Book of Pediatrics
Hrsg.: F.A. Oski, J.A. Stockman III. Year Book Medical
Publishers, Inc., Chicago, London, 1983, S. 109-112
7. Berger, M., Kirkpatrick, C.H., Goldsmith, P.K., Gallin,
J.I.:
IgE antibodies to Staphylococcus aureus and Candida albicans
in patients with the syndrome of hyper-immunoglobulin E
and recurrent infections.
J. Immunol. 125: 2437-2443, 1980

8. Blum, R., Geller, G., Fish, L.A.:
Recurrent severe staphylococcal infections, eczematoid rash, extreme elevations of IgE, eosinophilia, and divergent chemotactic responses in two generations.
J. Pediatr. 90: 607-609, 1977
9. Brestel, E.P., Klingberg, W.G., Veltri, R.W., Dorn, J.S.:
Osteogenesis imperfecta tarda in a child with hyper-IgE syndrome.
Am. J. Dis. Child. 136: 774-776, 1982
10. Buckley, R.H.:
Disorders of the IgE system.
In: Immunologic Disorders in Infants and Children.
Hrsg.: E.R. Stiehm, V.A. Fulginiti, W.B. Saunders Comp.
Philadelphia, London, Toronto, 2. Auflage, 1980,
S. 274-285
11. Buckley, R.H.:
Immunologic studies in 21 patients with the hyper IgE syndrome.
In: Primary Immunodeficiencies. Inserm Symposium No. 16,
Hrsg.: M. Seligmann, W.H. Hitzig, Biomedical Press,
Elsevier/North-Holland, 1980, S. 495-496
12. Buckley, R.H., Becker, W.G.:
Abnormalities in the regulation of human IgE synthesis.
Immunol. Rev. 41: 288-314, 1978
13. Buckley, R.H., Fiscus, S.A.:
Serum IgD and IgE concentrations in immunodeficiency diseases.
J. Clin. Invest. 55: 157-165, 1975
14. Buckley, R.H., Sampson, H.A.:
The hyperimmunoglobulinemia E syndrome.
In: Clinical Immunology Update.
Hrsg.: E.C. Franklin
Elsevier/North-Holland, Inc., New York, 1981, S. 147-167

15. Buckley, R.H., Sampson, H.A., Fisher, P.M., Becker, G., Shirley, L.R.:
Abnormalities in the regulation of human IgE synthesis.
Ann. Allergy 49: 67-72, 1982
16. Buckley, R.H., Wray, B.B., Belmaker, E.Z.:
Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection.
Pediatrics 49: 59-70, 1972
17. Burdach, St. E.G., Rister, M., Evers, K.G.:
Membraneigenschaften der Granulozyten bei einem Hiob-Syndrom mit E. coli-Sepsis.
Mschr. Kinderheilk. 129: 229-232, 1981
18. Burgio, G.R., Nespoli, L., Ugazio, A.G.:
Atopy as a minimal immunodeficiency?
Eur. J. Pediatr. 129: 221-229, 1978
19. Businco, L., Laurenti, F., Rossi, P., Galli, E., Aiuti, F.:
Clinical and immunologic studies in a patient with hyper-IgE syndrome treated with levamisole.
Arch. Dis. Child. 56: 60-63, 1981
20. Caldwell, J.H., Sharma, A.M., Hurtubise, P.E., Colwell, D.L.:
Eosinophilic gastroenteritis in extreme allergy.
Gastroenterology 77: 560-564, 1979
21. Cates, K.L.:
Defects in neutrophil chemotaxis.
In: *Clinics in Immunology And Allergy*
Hrsg.: A.B.D. Webster, Saunders-Verlag London, Philadelphia, Toronto, 1981, S. 609-614
22. Charette, R.P., Hill, H.R.:
Clinical conditions associated with depressed chemotaxis.
In: *Infections in children.* Hrsg.: E. Wedgwood, S.D. Davis, C.G. Ray, V.C. Kelley. Harper & Row, Philadelphia, Cambridge, New York, 1982, S. 110-111

23. Church, J.A., Bellanti, J.A.:
Selevtive food-specific IgE antibodies in a patient with
hyperimmunoglobulinemia E, recurrent infections and se-
vere eczema.
Ann. Allergy 39: 137-138, 1977
24. Church, J.A., Frenkel, L.D., Wright, D.G., Bellanti, J.A.:
T lymphocyte dysfunction, hyperimmunoglobulinemia E,
recurrent bacterial infections, and defective neutrophil
chemotaxis in a negro child.
J. Pediatr. 88: 982-985, 1976
25. Clark, R.A., Root, R.K., Kimball, H.R., Kirkpatrick, C.H.:
Defective neutrophil chemotaxis and cellular immunity
in a child with recurrent infections.
Ann. Intern. Med. 78: 515-519, 1973
26. Constantopoulos, A., Karpouzas, J., Xypolita, A.,
Mandalenaki-Lambrou, C., Montsaniotis, N.:
Defective neutrophil chemotaxis and hyperimmunoglobulin-
emia E in a child with recurrent infections.
Helv. paediat. Acta 33: 81-84, 1978
27. Däumling, S., Buriot, D., Huu Trung, P., Griscelli, C.,
Lalama, M.C., Belohradsky, B.H.:
Das Buckley-Syndrom: Rezidivierende, schwere Staphylo-
kokkeninfektionen, Ekzem und Hyperimmunglobulinämie E.
Infection 8 Suppl. 3: 248-254, 1980
28. Dahl, M.V., Greene, W.H., Quie, P.G.:
Infection, dermatitis, increased IgE, and impaired
neutrophil chemotaxis. A possible relationship.
Arch. Dermatol. 112: 1387-1390, 1976
29. Dahl, M.V., Matula, G., Leonards, R., Tuffanelli, D.L.:
Incontinentia pigmenti and defective neutrophil chemo-
taxis.
Arch. Dermatol. 111: 1603-1605, 1975
30. Davis, S.D., Schaller, J., Wedgwood, R.J.:
Job's syndrome: Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses.
Lancet: 1013-1015, 1966

31. De Cree, J., Emmerly, L., Timmermans, J., Eeckels, R.,
De Cook, W., Verhaegen, H.:
Defective neutrophil chemotaxis and raised serum IgE
levels in a child with recurrent bacterial infections
and eczema. Influence of levamisole.
Arch. Dis. Child. 53: 144-149, 1978
32. Donabedian, H., Alling, D.W., Gallin, J.I.:
Levamisole is inferior to placebo the hyperimmuno-
globulin E recurrent-infection (Job's) syndrome.
N. Engl. J. Med. 307: 290-292, 1982
33. Donabedian, H., Gallin, J.I.:
Mononuclear cells from patients with the hyperimmuno-
globulin E-recurrent infection syndrome produce an
inhibitor of leukocyte chemotaxis.
J. Clin. Invest. 69: 1155-1163, 1982
34. Donabedian, H., Gallin, J.I.:
The hyperimmunoglobulin E recurrent-infection (Job's)
syndrome. A review of the NIH experience and the literature.
Medicine 62: 195-208, 1983
35. Fanconi, S., Seger, R.A., Willi, U., Otto, R., Spiess, H.
Kayser, F.H., Hitzig, W.H.:
Oral Chloramphenicol therapy for multiple liver abscesses
in hyperimmunglobulinemia E syndrome.
Eur. J. Ped. - in press
36. Farhoudi, A., Harvey, B.A.M., Soothill, J.F.:
Clinopathological findings in patients with primary
and secondary defects of neutrophil mobility.
Arch. Dis. Child. 53: 625-630, 1978
37. Fontan, G., Lorente, F., Garcia Rodriguez, M.C.,
Ojeda, J.A.:
Defective neutrophil chemotaxis and hyperimmuno-
globulinemia E - a reversible defect?
Act. Paediatr. Scand. 65: 509-511, 1976

38. Foster, S.C., Goetzl, E.J.:
Ascorbate therapy in impaired neutrophil and monocyte chemotaxis.
Arch. Ophthalmol. 96: 2069-2072, 1978
39. Friedenberg, W.R., Marx, J.J., Hansen, R.L., Haselby, R.C.:
Hyperimmunoglobulin E syndrome: response to transfer factor and ascorbic acid therapy.
Clin. Immunol. Immunopathol. 12: 132-142, 1979
40. Gahr, M., Ranti, J., Schröter, W.:
A new defect of neutrophil chemotaxis and random motility in a child with recurrent bacterial infections and hyperimmunoglobulinemia E.
Eur. J. Pediatr. 127: 173-179, 1978
41. Gallin, J.I.:
Abnormal phagocyte chemotaxis: pathophysiology, clinical manifestations and management of patients.
Reviews of Infectious Diseases Vol. 3 No. 6: 1196-1220, 1981
42. Geha, R.S., Reinherz, E., Leung, D., Mc Kee, K.T., Schlossman, S., Rosen, F.S.:
Deficiency of suppressor T cells in the hyperimmunoglobulin E syndrome.
J. Clin. Invest. 68: 783-791, 1981
43. Gerbeaux, J., Baculard, A., Tournier, G., Moulias, R., Goust, J.-M., Drouhet, E., Saint-Martin, J.:
Déficit partiel de l'immunité à médiation cellulaire chez un enfant atteint de candidose cutanéomuqueuse chronique. Cryptococcose pulmonaire et méningée intercurrente.
Ann. Méd. Interne 10: 615-625, 1975
44. Gillet, P., Philippe, N., Philip, T., Frobert, Y., Souillet, G., Faure, M., Coiffier, B., Francois, R., Germain, D.:
Infection récidivante éczéma atopique, déficit du chimiotactisme et hyper IgE sérique - à propos d'une observation chez un garçon de 5 ans.
Nouv. Rev. Fr. Hématol. Blood Cells 21: LIII, 1979

45. Goldman, A.S., Lord, R.A., Dupree, E., Goldblum, R.M.,
Smith, C.W., Dahl, E.V.:
Lack of suppression of certain immunoglobulin-producing
lymphocytes in T-lymphocyte deficiency.
Clin. Immunol. Immunopathol. 3: 69-78, 1974
46. Gottlieb, B.R., Hanifin, J.M.:
Circulating T-cell deficiency in atopic dermatitis.
Clin. Res. 22: 159 A, 1974
47. Gupta, S.:
Subpopulations of human T lymphocytes
XVIII. T lymphocytes with receptors for IgE (T_a) in
patients with primary immunodeficiency and hyperimmuno-
globulinaemia E states.
Clin. exp. Immunol. 45: 113-117, 1981
48. Haneka, E., Djawari, D.:
Hyperimmunglobulin E-Syndrom: Atopisches Ekzem, Eosino-
philie, Chemotaxisdefekt, Infektanfälligkeit und chroni-
sche mucocutane Candidose.
Akt. Dermatol. 8: 34-39, 1982
49. Hénocq, E., Hewitt, B., Guerin, B.:
Staphylococcal and humandander IgE antibodies in
supperinfected atopic dermatitis.
Clin. Allergy 12: 113-120, 1982
50. Hill, R.H.:
The syndrome of hyperimmunglobulinemia E and recurrent
infections.
Am. J. Dis. Child. 136: 767-771, 1982
51. Hill, H.R., Estensen, R.D., Hogan, N.A., Quie, P.G.:
Severe staphylococcal disease associated with allergic
manifestations, hyperimmunoglobulinemia E, and defective
neutrophil chemotaxis.
J. Lab. Clin. Med. 88: 796-806, 1976
52. Hill, H.R., Ochs, H.D., Quie, P.G., Clark, R.A.,
Pabst, H.F., Klebanoff, S.J., Wedgwood, R.J.:
Defect in neutrophil granulocyte chemotaxis in Job's
syndrome of recurrent "cold" staphylococcal abscesses.
Lancet I: 617-619, 1974

53. Hill, H.R., Quie, P.G.:
Raised serum-IgE levels and defective neutrophil chemotaxis in three children with ekzema and recurrent bacterial infections.
Lancet I, 183-187, 1974
54. Hill, H.R., Quie, P.G.:
Defective neutrophil chemotaxis, severe staphylococcal infection and hyperimmunoglobulinemia E.
Ped. Res. 8: 426, 1974
55. Hill, H.R., Quie, P.G.:
Impaired neutrophil granulocyte chemotaxis, recurrent bacterial and fungal infections and hyperimmunoglobulinemia E.
Clin. Res. 22: 229, 1974
56. Huu Trung, P., Oury, C., Däumling, S., Buriot, D., Belohradsky, B.H., Griscelli, C.:
Syndrome de susceptibilité aux infections avec hyper IgE.
Arch. Fr. Pédiatr. 39: 353-358, 1982
57. Ishikawa, I., Fukuda, Y., Kitada, H., Yuri, T., Shinoda, A., Hoyakawa, Y., Sawano, K., Usui, T.:
Plasma exchange in a patient with hyper-IgE syndrom.
Ann. Allergy Vol. 49 No. 5: 295-297, 1982
58. Issekutz, A.C., Lee, K.Y., Biggar, W.D.:
Neutrophil chemotaxis in two patients with recurrent staphylococcal skin infections and hyperimmunoglobulin E.
J. Lab. Clin. Med. 92: 640-647, 1978
59. Jacobs, J.C., Norman, M.E.:
Familial defect of neutrophil chemotaxis, with asthma, eczema, and recurrent skin infection.
Ped. Res. 11: 732-736, 1977
60. Jeune, R., Faure, M., Leung-Tack, J.:
Defective leukocytotaxia and recurrent staphylococcal infection.
Arch. Dermatol. 114: 1372-1378, 1978
61. Josephs, S.H., Buckley, R.H.:
Serum IgD concentration in normal infants, children, and adults and in patients with elevated IgE.
J. Pediatr. 96: 417-420, 1980
62. Jung, L.K.L., Kapoor, N., Engelhard, D., Pih, K., Good, R.A.:
Pyoderma eczema and follikulitis with defective leukocyte

- and lymphocyte function: A new familial immunodeficiency disease responsive to a histamine-1 antagonist. *Lancet*: 185-187, 1983
63. Katona, I.M., Tata, G., Scanlon, R.T., Bellanti, J.A.: Hyper IgE syndrome: a disease with suppressor T cell deficiency.
Ann. Allergy 45: 295-300, 1980
 64. Kesarwala, H.H., Prasad, R.V.S.K., Szep, R., Oldman, E., Lane, S., Papageorgiou, P.S.:
Transfer factor therapy in hyperimmunoglobulinemia E syndrome.
Clin. exp. Immunol. 36: 465-472, 1979
 65. Komiyama, A., Morosawa, H., Hanamura, K., Miyagawa, Y., Akabane, T.:
Defective neutrophil chemotaxis, hyperimmunoglobulinemia and impair cellular immunity in a child with recurrent pyogenic infections and chronic eczema.
Acta haem. Jap. 40: 513-538, 1977
 66. Kraemer, M.J., Ochs, H.D., Furukawa, C.T., Wedgwood, R.J.:
In vitro studies of the hyper-IgE disorders: suppression of spontaneous IgE synthesis by allogeneic suppressor T lymphocytes.
Clin. Immunol. Immunopathol. 25: 157-164, 1982
 67. Lallemand, D., Buriot, D., Griscelli, C., Kalifa, G., Sanvergrain, J.:
Anomalies osseuses constitutionnelles dans les déficits immunitaires congénitaux.
Ann. Radiol. 22: 108-118, 1979
 68. Laurent, J., Lagrue, G., Dubertret, L., Branellec, A.:
Syndrome d'hyperimmunoglobulinémie E avec infections récurrentes (syndrome de Buckley) associé à une glomérulonephrite membrano-proliferative.
Presse Méd. 12: 1005-1007, 1983
 69. Lipinski, M., Virelizier, J.L., Tursz, T., Griscelli, C.:
Natural killer and killer cell activities in patients with primary immunodeficiencies or defects in interferon production.
Eur. J. Immuno. 10: 246-249, 1980
 70. Mawhinney, H., Killen, M., Fleming, W.A., Roy, A.D.:
The hyperimmunoglobulin E syndrome-a neutrophil chemotactic defect reversible by histamine H₂ receptor blockade?
Clin. Immunol. Immunopathol. 17: 483-491, 1980

71. Merten, D.F., Buckley, R.H., Pratt, P.C., Effmann, E.L., Grossman, H.:
Hyperimmunoglobulinemia E syndrome: radiographic observations.
Radiology 132: 71-78, 1979
72. Miller, M.E.:
Pathology of chemotaxis and random mobility.
Sem. Hemat. 12: 59-82, 1975
73. Ortega, J.J., Felin, E., Español, T., Cardellach, F.:
Hiperinmunoglobulinemia E y quimiotoxicidad defectuosa asociadas a infecciones bacterianas recurrentes y asma.
SNGRA 25: 231-239, 1980
74. Pabst, H.F., Holmes, B., Quie, P.G., Gewurz, H., Rodey, G., Good, R.A.:
Immunological abnormalities in Job's syndrome.
Pediatr. Res. 6: 380, 1971
75. Paslin, D., Norman, M.E.:
Atopic dermatitis and impaired neutrophil chemotaxis in Job's syndrome.
Arch. Dermatol. 113: 801-805, 1977
76. Patrone, F., Dallegri, F., Rebora, A.:
Defective neutrophil chemotaxis and bactericidal power in a child with hyperimmunoglobulinemia E.
Eur. J. Pediatr. 130: 181-187, 1979
77. Pincus, S.H., Thomas, I.T., Clark, R.A., Ochs, H.D.:
Defective neutrophil chemotaxis with variant ichthyosis, hyperimmunoglobulinemia E, and recurrent infections.
J. Pediatr. 87: 908-911, 1975
78. Pohl, P.:
Differentialdiagnose von Abwehrdefekten.
In: Hämatologie und Immunhämatologie
Hrsg.: H. Huber, D. Pastner, F. Gabl, Springer Verlag
Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, 1983, S. 200-234

79. Quie, P.G.:
Hyperimmunglobulin E recurrent infection (Job) syndrome.
In: Textbook of Pediatrics. Hrsg.: R.E. Behrman,
V.C. Vaughan III, W.A. Nelson. W.B. Saunders Company,
Philadelphia, London, Toronto, Mexico City, Rio de
Janeiro, Sydney, Tokyo, 1983, S. 522
80. Quie, P.G.:
Infections in patients with abnormal granulocyte chemo-
taxis.
In: Immunodermatology. Hrsg.: I.N. Gigli, P.A. Milscher,
H.J. Müller-Eberhard. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg,
New York, 1983, S. 117-128
81. Rebora, A., Nunzi, E., Pezzuolo, M., Patrone, F.,
Dallegrì, F., Sacchetti, C.:
Buckley's syndrome.
Br.J. Dermatol. 99: 569-572, 1978
82. Rebora, A., Patrone, F.:
Hyperimmunoglobulinemia E syndrome.
Arch. Dermatol. 114: 1854, 1978
83. Repine, J.E., Clawson, C.C., Brunning, R.D.:
Primary leukocyte alkaline phosphatase deficiency in an
adult with repeated infections.
Br. J. Haematol. 34: 87-94, 1976
84. Rister, M., Horatz, M.:
Adhärenz und Chemotaxis kindlicher Granulozyten.
Klin. Pädiat. 193: 46-49, 1981
85. Rogge, J.L., Hanifin, J.M.:
Immunodeficiencies in severe atopic dermatitis.
Depressed chemotaxis and lymphocyte transformation.
Arch. Dermatol. 112: 1391-1396, 1976
86. Sacchi, F.T., Ferrari, F.A., Fortunato, A., Maggiore, G.,
Marconi, M., Pagani, A., Siccardi, A.G.:
A defect in neutrophil motility in two siblings with
recurrent infections and a remarkable family history.
Infection 7: 45-47, 1979

87. Saryan, J.A., Leung, D.Y.M., Geha, R.S.:
Induction of human IgE synthesis by a factor derived from T cells of patients with hyper-IgE states.
J. Immunol. 130: 242-247, 1983
88. Schmitt, C., Ballet, J.J.:
Serum IgE and IgG antibodies to tetanus toxoid and candidias in immunodeficient children with the hyper-IgE syndrome.
J. Clin. Immunol. 3: 178-183, 1983
89. Schopfer, K., Baerlocher, K., Price, P., Krech, U., Quie, P.G., Douglas, S.D.:
Staphylococcal IgE antibodies hyperimmunoglobulinemia E and staphylococcus aureus infections.
N. Engl. J. Med. 300: 835-838, 1979
90. Schopfer, K., Douglas, S.D., Wilkinson, B.J.:
Immunoglobulin E antibodies against staphylococcus aureus cell walls in the sera of patients with hyperimmunoglobulinemia E and recurrent staphylococcal infection.
Infect. Immun. 27: 563-568, 1980
91. Schopfer, K., Feldges, A., Baerlocher, K., Porisot, R.F., Wilhelm, J.A., Matter, L.:
Systemic lupus erythromatosus in staphylococcal aureus hyperimmunoglobulinemia E syndrome.
Brit. Med. J. 287: 524-526, 1983
92. Smithwick, E.M., Finelt, M., Pahwa, S., Good, R.A.:
Cranial synostosis in Job's syndrome.
Lancet I, 826, 1978
93. Snyderman, R., Buckley, R.H.:
Defects of monocyte chemotaxis in patients with hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infections.
J. Allergy Clin. Immunol. 55: 102-103, 1975

94. Soderberg-Warner, M., Price-Mendoza, C.A., Mendoza, G.R., Stiehm, E.R. :
Neutrophil and T lymphocyte characteristics of two patients with hyper-IgE-syndrome.
Pediatr. Res. 17: 820-824, 1983
95. Spector, B.D., Perry, III, G.S., Kersey, J.H.:
Genetically determined immunodeficiency diseases (GDID) and malignancy: report from the immunodeficiency - cancer registry.
Clin. Immunol. Immunopathol. 11: 12- 29, 1978
96. Stanley, J, Perez, D., Gigli, I., Goldstein, I., Baer, R.L.:
Hyperimmunoglobulin E syndrome.
Arch. Dermatol. 114: 765-767, 1978
97. Swim, A.T., Bradac, C., Craddock, P.R.:
Levamisole in Job's syndrome.
N. Engl. J. Med. 307: 1528-1529, 1982
98. Tonnel, A.B., Joseph, M., Gosselin, B., Gosset, Ph., Fournier, E.:
Pneumatocèle surinfectée, éosinophilie et hyperproduction d'IgE révélatrices d'un syndrome de Buckley à l' age adulte.
Poumon- Coer 39: 95-100, 1983
99. Van Epps, D.E., El-Naggar, A., Ochs, H.D.:
Abnormalities of lymphocyte locomotion in immunodeficiency disease.
Clin. exp. Immunol. 53: 678-688, 1983
100. Vanheule, R., De Cree, J., Adriaenssens, K., De Hauwere, R.:
Levamisole therapy for cellular immunologic deficiency with high IgE values.
Acta Paediatr. Belg. 29: 41-46, 1976

101. Van Scoy, R.E., Hill, H.R., Ritts, R.E.:
Familial neutrophil chemotaxis defect, recurrent bacterial infections, mucocutaneous candidiasis, and hyperimmunoglobulinemia E.
Ann. Intern. Med. 82: 766-771, 1975
102. Viniaker, H., Moneret-Vautrin, D.A., Le Van Diem, Grilliat, J.:
Taux élevé d'IgE, hyperéosinophilie et déficit de l'immunité cellulaire.
Ann. Méd. Nancy 3: 225-229, 1976
103. Waldmann, T.A., Wochner, R.D., Laster, L., Gordon, R.S.:
Allergic gastroenteropathy. A cause of excessive gastrointestinal protein loss.
N. Engl. J. Med. 276: 761-769, 1967
104. Weening, R.S., Stricker, L., Roos, D., Molenaar, J.L., Dooren, L.J., Schuurman, R.K.B.:
Restoration of the neutrophil chemotactic responsiveness by levamisole treatment in patients with recurrent infections, eczema and hyperimmunoglobulinaemia E.
In: Perspectives in Inflammation. Hrsg.: D.A. Willoughby, J.P. Giroud, G.P. Velo. MTP Press, Lancaster, 1977, S. 445-454
105. Wenning, J., Stengel, R., Kunze, J., Schöpf, E.:
Hyperimmunglobulin E-Syndrom.
In: Z. Kölner-RAST-Symposion 1979. Grosse-Verlag, Berlin, S. 74-78, 1981
106. Weston, W.L., Humbert, J.R., August, C.S., Harnett, J., Mass, M.F., Dean, P.B., Hagen, I.M.:
A hyperimmunoglobulin E syndrome with normal chemotaxis in vitro and defective leukotaxis in vivo.
J. Allergy Clin. Immunol. 59: 115-119, 1977
107. Wright, D.G., Kirkpatrick, C.H., Gallin, J.I.:
Effects of levamisole on normal and abnormal leukocyte locomotion.
J. Clin. Invest. 59: 941-950, 1977

108. Wyre, H.W., Johnson, W.T.:
Clinical syndrome of chemotaxis defect, infections,
and hyperimmunoglobulinemia E.
Arch. Dermatol. 114: 74-77, 1978
109. Yegin, O.:
Chemotaxis in childhood.
Pediatr. Res. 17: 183-187, 1983

Für die Überlassung des Themas und die Durchsicht
der Arbeit möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. B. H.
Belohradsky herzlich danken.

Besonderen Dank schulde ich auch Herrn Dr. S. Däumling
für die freundliche Unterstützung und für die wertvol-
len Ratschläge.

LEBENS LAUF

- 13.02.1954 Geboren in Stuttgart als Sohn des Kaufmannes
Gerhard Hess und seiner Ehefrau Elfriede, ge-
borene Beisswenger
Konfession: evangelisch
- 1961 - 1965 Besuch der Volksschule in Stuttgart
- 1965 - 1973 Besuch des mathematisch-naturwissenschaftli-
chen Friedrich-Eugens-Gymnasium in Stuttgart
- 06.06.1973 Abitur
- 1973 - 1975 Grundwehrdienst (Sanitätsdienst)
- 1975 - 1977 Tätigkeit in einer zahnärztlichen Praxis in
München
- 1977 - 1979 Vorklinisches Studium an der Universität Re-
gensburg
- 28.08.1979 Ärztliche Vorprüfung
- 1979 - 1983 Klinisches Studium an der Technischen Uni-
versität München
- 28.08.1980 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 20.08.1982 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 18.10.1982 - Praktisches Jahr
- 18.09.1983 - Innere Medizin in Passau
- Chirurgie an der TU München
- Anästhesie und Intensivmedizin an der
TU München
- 12.10.1983 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
(schriftlicher Teil)
- 17.10.1983 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
(mündlicher Teil)
- 19.10.1983 Approbation als Arzt

Jürgen Hess

